

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4607457号
(P4607457)

(45) 発行日 平成23年1月5日 (2011.1.5)

(24) 登録日 平成22年10月15日 (2010.10.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	

請求項の数 24 (全 162 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-554121 (P2003-554121)
(86) (22) 出願日	平成14年12月20日 (2002.12.20)
(65) 公表番号	特表2005-525305 (P2005-525305A)
(43) 公表日	平成17年8月25日 (2005.8.25)
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/040890
(87) 国際公開番号	W02003/053361
(87) 国際公開日	平成15年7月3日 (2003.7.3)
審査請求日	平成17年10月25日 (2005.10.25)
(31) 優先権主張番号	60/343, 443
(32) 優先日	平成13年12月20日 (2001.12.20)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500501513
	オーエスアイ・ファーマスーティカルズ・
	インコーポレーテッド
	アメリカ合衆国、ニューヨーク州 117
	47, メルヴィル, スウィート110, サ
	ウスサービスロード 58
(74) 代理人	100091351
	弁理士 河野 哲
(74) 代理人	100088683
	弁理士 中村 誠
(74) 代理人	100108855
	弁理士 蔵田 昌俊
(74) 代理人	100075672
	弁理士 峰 隆司

最終頁に続く

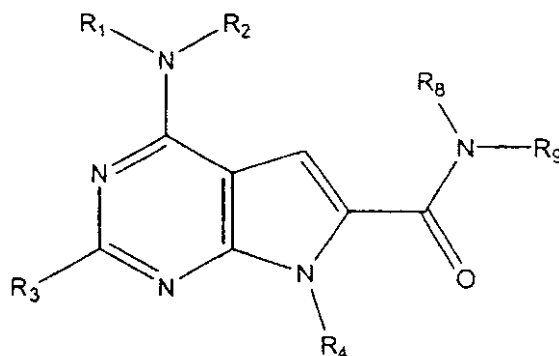
(54) 【発明の名称】 ピロロピリミジンA2b選択的アンタゴニスト化合物、それらの合成、及び使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の構造を有する化合物、またはそのエナンチオマー、互変異性体、またはその薬学的に許容される塩：

【化1】



10

式中、

R_1 は置換又は非置換のアルキルであり、ここでの置換基は、ヒドロキシル、ジヒドロキシ、カルボキシル、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR$

20

$R_a R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_a R_b$ 、又は $-NHC(=O)R_a$ であり、

R_2 は水素、又は置換若しくは非置換のアルキルであり、ここでの置換基は、ヒドロキシ、ジヒドロキシ、カルボキシ、 $-C(=O)NR_a R_b$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_a R_b$ 、若しくは $-NHC(=O)R_a$ であるか、又は

R_1 、 R_2 及びこれらに結合したNの三者が一緒になって、置換ピペラジン、置換アゼチジン環、又は $(CH_2)_2 OH$ 若しくは $CH_2 C(=O)OH$ で置換されているピロリジン環を形成しており、

R_3 は、非置換のフェニルであり

10

R_4 は、水素、又は置換若しくは非置換の $(C_1 - C_{15})$ アルキルであり、

R_8 、 R_9 及びこれらに結合したNの三者は一緒になって、置換又は非置換のアゼチジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、アゾカン、ジヒドロ-1H-イソキノリン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、ジヒドロ-2H-ピリジン、1, 3, 4, 9-テトラヒドロ- β -カルボリン、1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン、2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン、又は[1. 4]ジアゼパン環を形成し、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、水素又はアルキルである。

【請求項2】

20

$R_8 NR_9$ の三者が一緒になって、置換又は非置換のアゼチジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、又は[1. 4]ジアゼパン環を形成している請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$R_8 NR_9$ により形成されている環は、1以上のアリール、ヘテロアリール、 $(C_1 - C_{30})$ アルキルアリール、 $(C_1 - C_{30})$ アルキルヘテロアリール、 $(C_1 - C_{30})$ アルケニルアリール、 $(C_1 - C_{30})$ アルケニルヘテロアリール、 $(C_1 - C_{30})$ アルキニルアリール、又は $(C_1 - C_{30})$ アルキニルヘテロアリール部分で置換されており、置換基自体を置換することも可能である請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

30

R_1 は、 $-(CH_2)_2 NHC(=O)CH_3$ であり、

R_2 は、水素又はメチルであり、および

R_4 は、水素又はメチルである

請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

前記化合物は、

$N-(2-\{2\text{-フェニル}-6-[4-(3\text{-フェニルアリル})\text{-ピペラジン}-1\text{-カルボニル}]-7\text{H-ピロロ}[2, 3-d]\text{ピリミジン}-4\text{-イルアミノ}\}-\text{エチル})\text{-アセトアミド}$ 、

$N-\{2-[6-(4\text{-ヒドロキシ}-4\text{-イソプロピルピペリジン}-1\text{-カルボニル})-2\text{-フェニル}-7\text{H-ピロロ}[2, 3-d]\text{ピリミジン}-4\text{-イルアミノ}]\text{-エチル}\}\text{-アセトアミド}$ 、

40

$N-(2-\{2\text{-フェニル}-6-[4-(3\text{-フェニルプロピル})\text{-ピペラジン}-1\text{-カルボニル}]-7\text{H-ピロロ}[2, 3-d]\text{ピリミジン}-4\text{-イルアミノ}\}-\text{エチル})\text{-アセトアミド}$ 、

$N-\{2-[6-(4\text{-フェネチルピペラジン}-1\text{-カルボニル})-2\text{-フェニル}-7\text{H-ピロロ}[2, 3-d]\text{ピリミジン}-4\text{-イルアミノ}]\text{-エチル}\}\text{-アセトアミド}$ 、

$2-\{2\text{-フェニル}-6-[4-(3\text{-フェニルプロピル})\text{-ピペラジン}-1\text{-カルボニル}]-7\text{H-ピロロ}[2, 3-d]\text{ピリミジン}-4\text{-イルアミノ}\}\text{-アセトアミド}$ 、

$N-[2-(6-\{4-[2-(4\text{-クロロフェノキシ})\text{-エチル}]\text{-ピペラジン}-1$

50

ーカルボニル}ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ)ーエチル}ーアセトアミド、

Nー{2ー[6ー(4ーシアノー4ーフェニルピペリジンー1ーカルボニル)ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ]ーエチル}ーアセトアミド、

Nー(2ー{2ーフェニルー6ー[4ー(3ーフェニルプロプー2ーイニル)ーピペラジンー1ーカルボニル]ー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ}ーエチル)ーアセトアミド、

Nー(2ー{6ー[cis-3, 5-ジメチルー4ー(3ーフェニルプロピル)ーピペラジンー1ーカルボニル]ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ}ーエチル)ーアセトアミド、

10

Nー{2ー[6ー(4, 4-ジフェニルピペリジンー1ーカルボニル)ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ]ーエチル}ーアセトアミド、

Nー{2ー[6ー(3, 3-ジフェニルピペリジンー1ーカルボニル)ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ]ーエチル}ーアセトアミド、

Nー{2ー[6ー(4ーメトキシー4ーフェニルピペリジンー1ーカルボニル)ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ]ーエチル}ーアセトアミド、

20

Nー(2ー{6ー[trans-2, 5-ジメチルー4ー(3ーフェニルプロピル)ーピペラジンー1ーカルボニル]ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ}ーエチル)ーアセトアミド、

Nー{2ー[6ー(trans-2, 5-ジメチルピペラジンー1ーカルボニル)ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ]ーエチル}ーアセトアミド、

Nー{2ー[6ー(4ーベンジルーcis-3, 5-ジメチルピペラジンー1ーカルボニル)ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ]ーエチル}ーアセトアミド、

Nー{2ー[6ー(cis-3, 5-ジメチルー4ーフェネチルピペラジンー1ーカルボニル)ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ]ーエチル}ーアセトアミド、

30

Nー{2ー[6ー(3ーメチルー3ーフェニルピペリジンー1ーカルボニル)ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ]ーエチル}ーアセトアミド、

Nー(2ー{2ーフェニルー6ー[4ー(5ートリフルオロメチルピリジンー2ーイル)ーピペラジンー1ーカルボニル]ー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ}ーエチル)ーアセトアミド、

Nー(2ー{6ー[4ー(2'ークロロビフェニルー2ーイル)ー4ーメトキシピペリジンー1ーカルボニル]ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ}ーエチル)ーアセトアミド、

40

Nー(2ー{6ー[4ー(2ークロロフェニル)ー4ーメトキシピペリジンー1ーカルボニル]ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ}ーエチル)ーアセトアミド、

Nー(2ー{6ー[4ー(2ークロロフェニル)ー4ーヒドロキシピペリジンー1ーカルボニル]ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ}ーエチル)ーアセトアミド、

Nー(2ー{6ー[4ー(2'ークロロビフェニルー2ーイル)ー4ーヒドロキシピペリジンー1ーカルボニル]ー2ーフェニルー7Hーピロロ[2, 3-d]ピリミジンー4ーイルアミノ}ーエチル)ーアセトアミド、

50

N- (2- {6- [4- (4-フルオロフェニル) -4-メトキシピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (4-フェニルブチル) -ピペラジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (3-フェニルプロピル) -ピペリジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- {2- [2-フェニル-6- (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

10

N- (2- {6- [4- (3-シクロヘキシルプロピル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (4-メチルペンチル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- {2- [6- ([1, 4'] -ビピペリジニル-1'-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

20

N- {2- [6- (4-シクロペンチルピペラジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-アミノピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2-シクロヘキシルエチル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

30

N- {2- [2-フェニル-6- (4-フェニルエチニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-tert-ブチルピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-フェネチルピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

40

N- [2- (6- {4- [3- (2-シアノフェニル) -プロプ-2-イニル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (3-シアノフェニル) -プロプ-2-イニル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (4-シアノフェニル) -プロプ-2-イニル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) -2-フェニル-7H-ピロロ [2,

50

3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル、

N- (2- {6- [4- (1-ヒドロキシエチル) - 4-フェニルピペリジン-1-カルボニル] - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (4-シアノフェニル) - プロピル] - ピペラジン-1-カルボニル} - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル、

10

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸アミド、

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド、

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸ジメチルアミド、

20

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸ベンジルアミド、

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸エチルアミド、

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸ジエチルアミド、

N- (2- {6- [4- (アゼチジン-1-カルボニル) - 4-フェニルピペリジン-1-カルボニル] - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

30

N- (2- {2-フェニル-6- [4-フェニル-4- (ピロリジン-1-カルボニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4-フェニル-4- (ピペリジン-1-カルボニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (モルホリン-4-カルボニル) - 4-フェニルピペリジン-1-カルボニル] - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

40

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸 tert-ブチルアミド、

N- {2- [6- (4-イソプロピル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (3-チオフェン-2-イル-プロプ-2-イニル) - ピペラジン-1-カルボニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

50

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸シクロブチルメチルエステル、

N- (2- {6- [4- (4-クロロフェニル) - 4-メトキシピペリジン-1-カルボニル] - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} - エチル) - アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (4-クロロフェニル) - ピペラジン-1-カルボニル] - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} - エチル) - アセトアミド、

N- (2- {6- [4-メトキシ-4- (3-トリフルオロメチルフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} - エチル) - アセトアミド、

N- {2- [6- (4-イソプロピル-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - エチル} - アセトアミド、

N- {2- [6- (4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - エチル} - アセトアミド、

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸イソプロピルエステル、

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-エチルアミノピペリジン-4-カルボン酸アミド、

N- (2- {6- [4-メトキシ-4- (3-メトキシフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} - エチル) - アセトアミド、

1- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] - 4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-カルボン酸アミド、

N- (2- {6- [4- (2-メトキシフェニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボニル] - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} - エチル) - アセトアミド、

N- {2- [6- (4-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - エチル} - アセトアミド、

N- {2- [6- (4-ホルミル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - エチル} - アセトアミド、

N- {2- [6- (4-ベンジル-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - エチル} - アセトアミド、

N- {2- [6- (4-メトキシ-4-ortho-トリルピペリジン-1-カルボニル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - エチル} - アセトアミド、

N- {2- [6- (4-メトキシメチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - エチル} - アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (2-クロロフェニル) - プロピル] - ピペラジン-1-カルボニル} - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミ

10

20

30

40

50

ノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (3-クロロフェニル) -プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (4-クロロフェニル) -プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (2-メトキシフェニル) -プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (3-メトキシフェニル) -プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (4-メトキシフェニル) -プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (4-クロロフェニル) -プロピオニル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (3-クロロフェニル) -プロピオニル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (2-クロロフェニル) -プロピオニル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [5- (4-クロロフェニル) -2H-ピラゾール-3-イル] -ピペリジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

2- {4- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] -ピペラジン-1-イル} -N-メチル-N-フェニルアセトアミド、

4- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] -ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル、

N- {2- [6- (4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル] -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (メチルフェネチルアミノ) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-フェネチルアミノピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [2- (4-クロロフェニル) -エチルアミノ] -ピペリジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [2- (3H-イミダゾール-4-イル) -エチルアミノ] -ピペリジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (2-ピリジン-4-イルエチルアミノ) -ピ

10

20

30

40

50

ペリジンを1-カルボニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(2-ピリジンを2-イルエチルアミノ)-ペリジンを1-カルボニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-{2-[6-(4-ベンジルアミノピペリジンを1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジンを4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-(ベンジルメチルアミノ)-ペペリジンを1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

10

N-[2-(2-フェニル-6-{4-[(ピリジンを4-イルメチル)-アミノ]-ペペリジンを1-カルボニル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(2-ピリジンを3-イルエチルアミノ)-ペペリジンを1-カルボニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-{2-[2-フェニル-6-((S)-2-フェニルアミノメチルピロリジンを1-カルボニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

20

N-[2-(2-フェニル-6-{4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピル]-ペペラジンを1-カルボニル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

N-[2-(6-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-プロピル]-ペペラジンを1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-(3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-プロピル)-ペペラジンを1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-p-トリルプロピル)-ペペラジンを1-カルボニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

30

N-[2-(6-{4-[3-(4-ブロモフェニル)-プロピル]-ペペラジンを1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

N-[2-(6-{4-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-プロピル]-ペペラジンを1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

N-[2-(6-{4-[3-(2, 4-ジクロロフェニル)-プロピル]-ペペラジンを1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

40

N-{2-[6-(4-ベンジル-[1, 4]ジアゼパン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

N-{2-[6-(4-フェネチル-[1, 4]ジアゼパン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-フェニルプロピル)-[1, 4]ジアゼパン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンを4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

50

N- (2- {6- [4- (4-アセチルアミノフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [4- (アセチルメチルアミノ) -フェニル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2, 6-ジメチルフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

10

N- (2- {6- [4- (2-クロロフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2, 4-ジメトキシフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (5-クロロ-2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

20

N- (2- {6- [4- (4-クロロフェノキシメチル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- {2- [6- (5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-フェノキシメチルピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

30

N- (2- {6- [4- (4-シアノフェノキシメチル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (3-シアノフェノキシメチル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2-ニトロフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

2- {4- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] -ピペラジン-1-イル} -安息香酸メチルエステル、

40

N- {2- [2-フェニル-6- (4-オトリルピペラジン-1-カルボニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (3, 4-ジクロロフェノキシメチル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2-シアノフェノキシメチル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

50

N- (2- {6- [4- (2-クロロフェニル) -4-シアノピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

2- {4- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] -ピペラジン-1-イル} -ベンズアミド、

N- (2- {6- [4-シアノ-4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (3-クロロフェニル) -4-シアノピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4-シアノ-4- (3-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、及び、

N- (2- {6- [4-シアノ-4- (4-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド

から成る群から選択される請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

前記化合物は、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (3-フェニルプロピル) -ピペラジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2-クロロフェニル) -4-メトキシピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (4-クロロフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (4-クロロフェニル) -プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、及び

N- (2- {6- [4- (2-クロロフェニル) -4-シアノピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

から成る群から選択される請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

前記化合物は、

N- (2- {6- [4- (4-クロロフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド

である請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

請求項1～7の何れか1項に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物。

【請求項9】

経口、局所、非経口、又は経鼻投与用に調合された請求項8に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

薬学的組成物を製造する方法であって、請求項1～7の何れか1項に記載の化合物と薬

10

20

30

40

50

学的に許容される担体とを混合することを備えた方法。

【請求項 1 1】

医薬品の包装されたキットであって、
包装材料と、
請求項 8 に記載の薬学的組成物と、

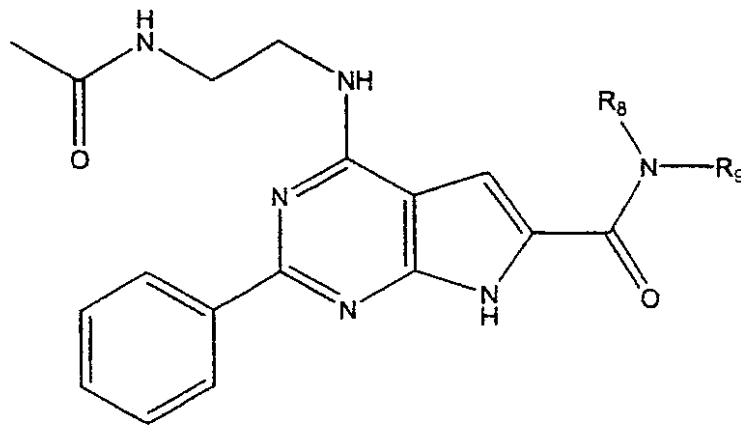
A_{2b} アデノシン受容体に関連する疾病の治療において前記薬学的組成物を使用するための指示書と、
を備えたキット。

【請求項 1 2】

下記の構造を有する化合物を製造する方法であって：

10

【化 2】



20

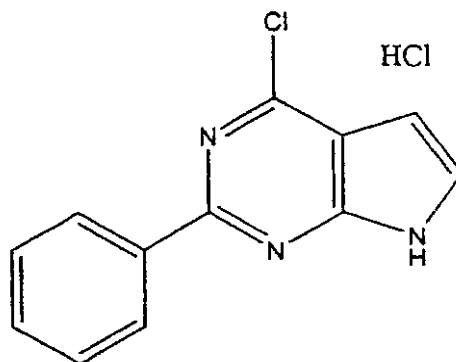
〔ただし、R₈、R₉ 及びこれらに結合した N の三者は一緒になって、置換又は非置換のアゼチジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、アゾカン、ジヒドロ-1H-イソキノリン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、ジヒドロ-2H-ピリジン、1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-β-カルボリン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ [4. 5] デカン、又は [1. 4] ジアゼパン環を形成している〕

30

該方法は、

(a) 溶媒の存在下で

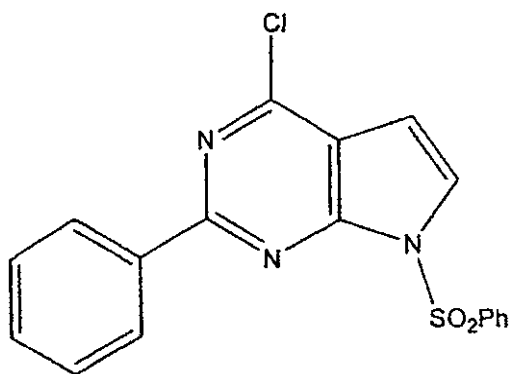
【化 3】



40

を、PhSO₂Cl 及び還元剤と反応させて、

【化 4】

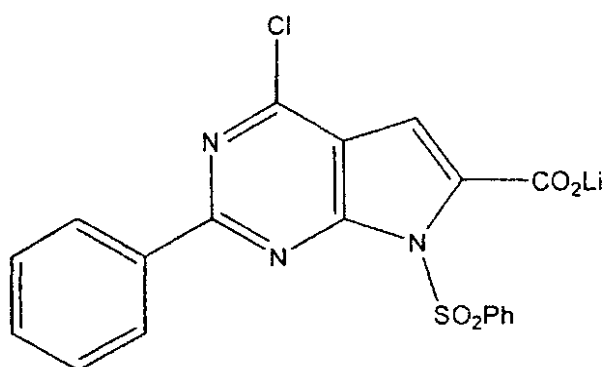


10

を得る工程と、

(b) リチウムジイソプロピルアミド (LDA) および溶媒の存在下で、工程 (a) の生成物を CO_2 と反応させて

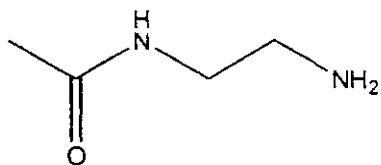
【化 5】



20

を得る工程と、

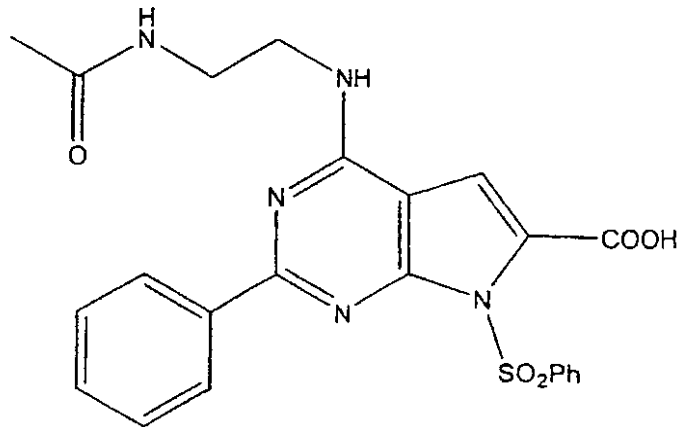
(c) 溶媒の存在下で、工程 (b) の生成物を、
【化 6】



と反応させて、

40

【化 7】

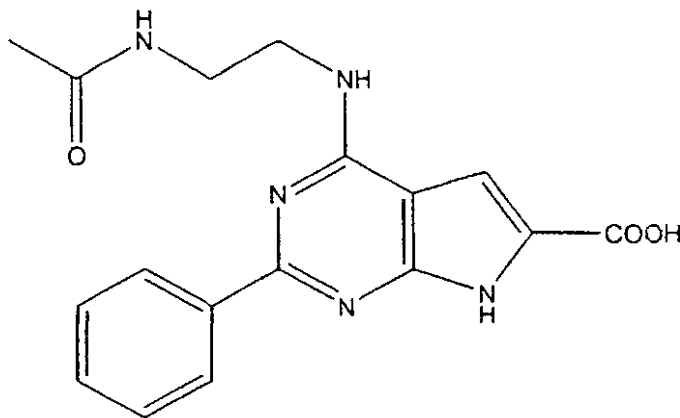


10

を得る工程と、

(d) 工程 (c) の生成物を、水酸化物塩基と溶液中で反応させて

【化 8】



20

30

を得る工程と、

(e) 溶媒の存在下で、且つ塩基及びカップリング剤の存在下に、工程 (d) の生成物を、 HNR_8R_9 と反応させる工程と (ここでの R_8 、 R_9 は先に定義した通りである)

、

を備えた方法；但し、上記において Ph はフェニル基を表す。

【請求項 13】

工程 (a) の還元剤は、 NaH であり、溶媒は、ジメチルホルムアミド (DMF) である請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

工程 (b) の溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) である請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

工程 (c) の溶媒は、ジメチルスルホキシド (DMSO) である請求項 12 に記載の方法。

【請求項 16】

工程 (d) の水酸化物塩基は、水酸化ナトリウムである請求項 12 に記載の方法。

【請求項 17】

工程 (e) の塩基は、トリエチルアミンであり、前記カップリング剤は、O- (ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-тетраметилуoniumтетрафлуороборат (TBTU)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホ

40

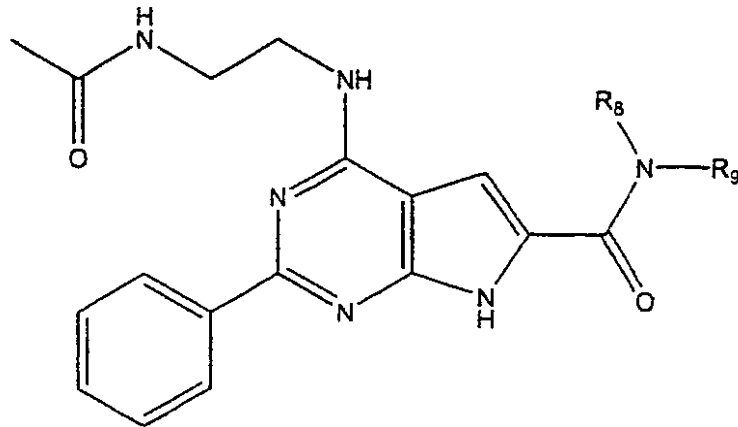
50

ニウムヘキサフルオロホスフェート、又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(EDC)、及びN-ヒドロキシベンゾトリアゾールであり、溶媒は、DMFである請求項12に記載の方法。

【請求項18】

下記の構造を有する化合物を製造する方法であって：

【化9】



10

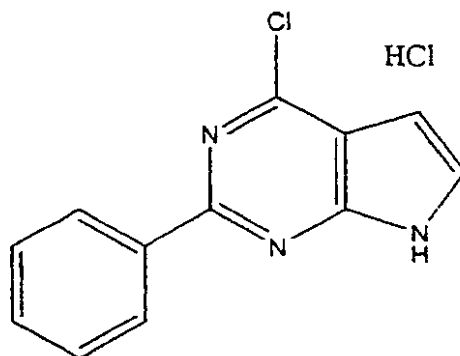
〔ただし、R₈、R₉及びこれらに結合したNの三者は一緒になって、置換又は非置換のアゼチジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、アゾカン、ジヒドロ-1H-イソキノリン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、ジヒドロ-2H-ピリジン、1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン、1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、又は[1.4]ジアゼパン環を形成している〕

20

該方法は、

(a) 溶媒の存在下で

【化10】

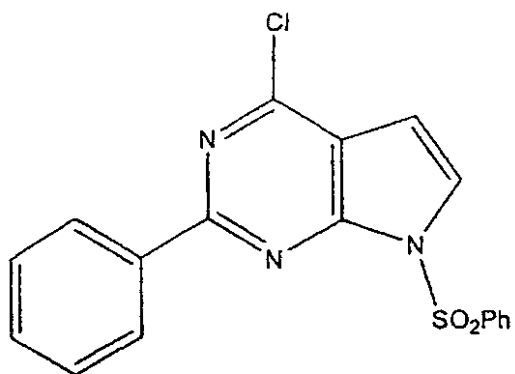


30

を、PhSO₂Cl及び還元剤と反応させて、

40

【化 1 1】

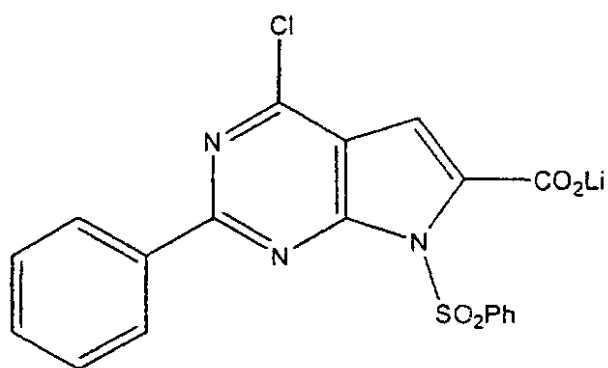


10

を得る工程と、

(b) リチウムジイソプロピルアミド (LDA) および溶媒の存在下で、工程 (a) の生成物を CO_2 と反応させて

【化 1 2】

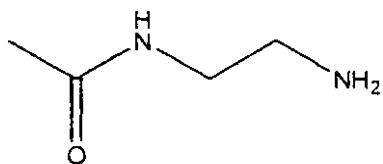


20

を得る工程と、

(c) 溶媒の存在下で、工程 (b) の生成物を、

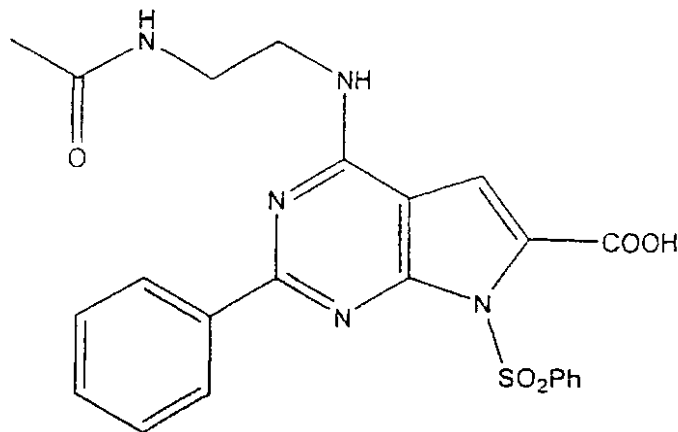
【化 1 3】



と反応させて、

30

【化 1 4】

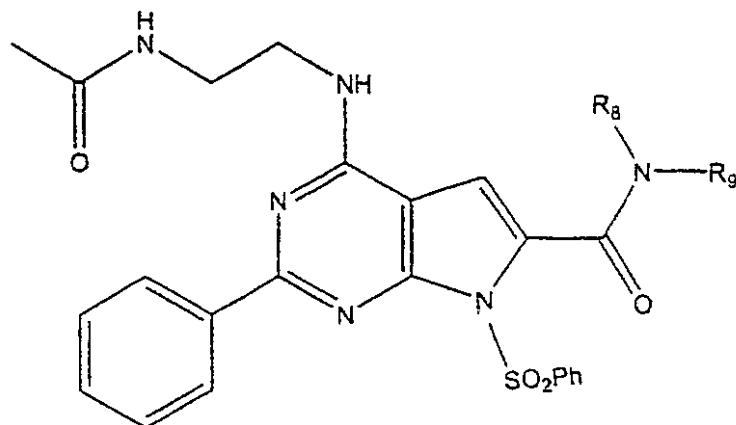


10

を得る工程と、

(d) 溶媒の存在下で、且つ塩基及びカップリング剤の存在下に、工程(c)の生成物を、 HNR_8R_9 と反応させて(ここでの R_8 、 R_9 は先に定義した通りである)

【化 1 5】



20

30

を得る工程と、

(e) 工程(d)の生成物を、水酸化物塩基と溶液中で反応させる工程と、を備えた方法；但し、上記においてPhはフェニル基を表す。

【請求項 1 9】

患者のA2_b アデノシン受容体関連疾患の治療における使用のための請求項1～7のいずれか一つに記載の化合物であって、前記A2_b アデノシン受容体関連疾患が、喘息、じんましん、強皮症関節炎、心筋梗塞、虚血後の心筋再灌流、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、糖尿病、下痢、炎症性腸疾患、増殖性腫瘍であり、又は肥満細胞の脱顆粒、血管拡張、高血圧、過敏症、若しくはアレルギー媒介物質の放出と関連する疾患である化合物。

40

【請求項 2 0】

前記A2_b アデノシン受容体関連疾患は、糖尿病である請求項19に記載の化合物。

【請求項 2 1】

前記A2_b アデノシン受容体関連疾患は、喘息である請求項19に記載の化合物。

【請求項 2 2】

前記A2_b アデノシン受容体関連疾患は、肥満細胞の脱顆粒と関連する請求項19に記載の化合物。

【請求項 2 3】

前記A2_b アデノシン受容体関連疾患は、増殖性腫瘍である請求項19に記載の化合物

50

。

【請求項 24】

請求項 1～4 のいずれか一つに記載の化合物であって、置換基が存在する場合、何れの置換基も、他で特に定義されない限り、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル、直鎖 (C_1-C_{30}) アルキル、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルキル、(C_3-C_{10}) シクロアルキル、直鎖 (C_1-C_{30}) アルキルカルボニルオキシ、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、直鎖 (C_1-C_{30}) アルコキシカルボニルオキシ、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、直鎖 (C_1-C_{30}) アルキルカルボニル、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルキルカルボニル、アリールカルボニル、直鎖 (C_1-C_{30}) アルコキシカルボニル、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、直鎖 (C_1-C_{30}) アルキルチオカルボニル、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルキルチオカルボニル、直鎖 (C_1-C_{30}) アルキルスルホニル、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルキルスルホニル、直鎖 (C_1-C_{30}) アルコキシル、分枝鎖 (C_1-C_{30}) アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、シアノ、アミノ、直鎖 (C_1-C_{30}) アルキルアミノ、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルキルアミノ、直鎖 (C_1-C_{30}) ジアルキルアミノ、分枝鎖 (C_3-C_{30}) ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、直鎖 (C_1-C_{30}) アルキルアリールアミノ、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルキルアリールアミノ、アシルアミノ、直鎖 (C_1-C_{30}) アルキルカルボニルアミノ、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、ウレイド、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、直鎖 (C_1-C_{30}) アルキルチオ、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ベンゼンスルホニル、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、6-メトキシ-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール、3, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシテトラヒドロフラン、4乃至10員環の複素環、直鎖 (C_1-C_{30}) アルキルアリール、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルキルアリール、直鎖 (C_1-C_{30}) アルキルヘテロアリール、分枝鎖 (C_3-C_{30}) アルキルヘテロアリール、(C_1-C_{30}) アルケニルアリール、(C_1-C_{30}) アルケニルヘテロアリール、(C_1-C_{30}) アルキニルアリール、(C_1-C_{30}) アルキニルヘテロアリール、又は芳香族若しくは5乃至6員環の複素環式芳香族部分から選択され、これらの置換基は、上記置換基のうち任意のものによってさらに置換され得る化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2001年12月30日に出願された米国仮出願第60/343, 443号の利益を主張するものであって、これらの内容は、その全体が参考文献として援用される。

【0002】

本出願を通じて、様々な文献が完全な引用によって参照される。本明細書に記載され、権利が請求されている本発明がなされた時点において、当業者に公知であった技術水準をより完全に記述するために、これらの文献の開示内容全体を本出願に参考文献として援用する。

【発明の背景】

【0003】

アデノシンは、特に心血管及び神経系内において数多くの生理活性を示し、広範に分布するモジュレーターである。アデノシンの効果は、特異的な細胞表面の受容体タンパク質によって媒介されているものと思われる。アデノシンは、鎮静作用の誘導、血管拡張、心拍数と収縮性の抑制、血小板の凝集性の阻害、糖新生の刺激、脂質分解の阻害等、多岐にわたる生理機能をモジュレートしている。アデニレートシクラーゼに対する効果に加えて

、アデノシンは、カリウムチャネルを開口させること、カルシウムチャネルを通じた流動を減少させること、受容体を介した機序を通じてホスホイノシチドの代謝回転を阻害又は刺激することが示されている（例えば、「C. E. Muller and B. Stein “Adenosine Receptor Antagonists: Structures and Potential Therapeutic Applications,” Current Pharmaceutical Design, 2:501 (1996)」及び「C. E. Muller “A₁-Adenosine Receptor Antagonists,” Exp. Opin. Ther. Patents 7 (5):419 (1997)」を参照）。

【0004】

10

アデノシン受容体は、プリン受容体のスーパーファミリーに属しており、これは、現在、P₁（アデノシン）及びP₂受容体（ATP、ADP、及びその他のヌクレオチド）に細分されている。これまでに、ヒトを含む様々な種から、ヌクレオシドアデノシンに対する4つの受容体サブタイプがクローニングされている。2つの受容体サブタイプ（A₁とA_{2a}）は、アデノシンに対してnM（nanomolar）域の親和性を示すが、他の2つの公知のサブタイプA_{2b}とA₃は低親和性の受容体であり、アデノシンに対する親和性は低μM域にある。A₁及びA₃アデノシン受容体が活性化されると、アデニレートシクラーゼ活性の阻害が引き起こされるのに対して、A_{2a}及びA_{2b}の活性化は、アデニレートシクラーゼの刺激を引き起こす。

【0005】

20

認知疾患、腎不全、心不整脈を治療するために、A₁アンタゴニストが幾つか開発されている。A_{2a}アンタゴニストは、パーキンソン病の患者に対して有益である可能性が示唆されている。特に、局所投与が可能であると考えられることから、アデノシン受容体アンタゴニストは、アレルギー性の炎症や喘息の治療に有益である可能性がある。入手可能な情報によれば（例えば、「Nyce & Metzger “DNA antisense Therapy for Asthma in an Animal Model” Nature (1997) 385:721-5」）、かかる病態生理の面で、A₁アンタゴニストは、呼吸器系上皮の下部に存在する平滑筋の収縮を遮断し得るが、A_{2b}又はA₃受容体アンタゴニストは、肥満細胞の脱顆粒を遮断し、ヒスタミンその他の炎症媒介物質の放出を抑制し得る。A_{2b}受容体は、消化管全域、特に、大腸と腸上皮中に見出されている。A_{2b}受容体は、cAMP応答を媒介することが示唆されている（Strohmeier et al., J. Biol. Chem. (1995) 270:2387-94）。

30

【0006】

A_{2b}受容体は、多岐にわたる生理活動に関与していることも推測されており、A_{2b}受容体を遮断することによって、関連疾患の治療を行い得ることが示唆される。例えば、A_{2b}受容体部位は、肥満細胞の脱顆粒において役割を果たしており、従って、喘息、心筋再灌流傷害、鼻炎、ツタウルシによって生じた反応、じんましん等のアレルギー性反応、強皮症関節炎、他の自己免疫疾患、炎症性腸疾患の治療において役割を果たす（Gao, Z. et al., J. Biol. Chem. (1999), 274 (9):5972-5980, Linden, J. et al., Life Sciences (1998), 62 (17-18):1519-1524 and U. S. Patent No. 6,117,878, issued September 12, 2000）。A_{2b}受容体は、心臓の繊維芽細胞の増殖を阻害し（このため、高血圧、心筋梗塞、虚血後の心筋再灌流に伴う心臓リモデリングを抑制できるものと示唆されている）（Dubey, R. K. et al., Hypertension (2001), 37:716-721）、リンパ球の活性化におけるアデノシンの役割を媒介伝達し（Mirabet, M. et al., J. Cell. Sci. (1999), 112 (4):491-502）、血管拡張と増殖を制御し（Ralevic, V. and Burnstock, G., Pharmacol. Rev. (1998), 50 (3):413-

40

50

492, Corset, V. et al., Nature (2000), 407 (6805): 747-750, and Haynes, J. Jr. et al., Am. J. Physiol. (1999), 276 (6): H1877-83)、ヒトの腸において神経反射に関与し(Christofi, F. L. et al., J. Comp. Neurol. (2001), 439 (1): 46-64)、網膜の血管新生を制御し(このため、糖尿病性網膜症や未熟児網膜症等の異常な血管新形成を伴う疾病の治療にA_{2b}アンタゴニストを使用することが示唆されている)(Grant, M. B. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (2001), 42 (9): 2068-2073)。A_{2b}受容体は、腸の調子や分泌、神経伝達、神経分泌のモジュレーションにも関与している(Feoktistov, I. and Biaggioni, I., Pharmacol. Rev. (1997), 49 (4): 381-402)。

10

【0007】

A_{2b}受容体は、細胞の侵入等の細胞の形質転換に関わっていることが示されたGs/Gqシグナル伝達にもカップルしており(Faivre, K. et al., Molecular Pharmacology (2001), 60: 363-372 and Regnault, K. et al., Oncogene (2002), 21 (25): 4020-4031)、A_{2b}アンタゴニストを用いて、癌の治療を行い得ることが示唆されている。

20

【0008】

アデノシン受容体は、ウシ、ブタ、サル、ラット、モルモット、マウス、ウサギ、及びヒトを含む様々な哺乳類種の網膜上に存在することも示されている(「Blazynski et al., Discrete Distributions of Adenosine Receptors in Mammalian Retina, Journal of Neurochemistry, volume 54, pages 648-655 (1990)」、「Woods et al., Characterization of Adenosine A₁-Receptor Binding Sites in Bovine Retinal Membranes, Experimental Eye Research, volume 53, pages 325-331 (1991)」、及び「Braas et al., Endogenous adenosine and adenosine receptors localized to ganglion cells of the retina, Proceedings of the National Academy of Science, volume 84, pages 3906-3910 (1987)」参照)。最近、Williamsは、培養されたヒト網膜細胞株中にアデノシン輸送部位を観察したことを報告した(Williams et al., Nucleoside Transport Sites in a Cultured Human Retinal Cell Line Established By SV-40 T Antigen Gene, Current Eye Research, volume 13, pages 109-118 (1994))。

30

40

【0009】

アデノシンの取り込みを制御する化合物は、網膜及び視神経頭の損傷を治療するための治療剤となり得ることが以前から示唆されている。Shadeの米国特許第5,780,450号の中で、Shadeは眼疾患を治療するためにアデノシン取り込み阻害剤を使用することについて論述している。Shadeは、具体的なA₃受容体阻害剤の使用を開示していない。米国特許第5,780,450号の全内容を、参考文献として、本明細書に援用する。

【0010】

アデノシンA₁、A_{2a}、及びA₃受容体に特異的な化合物とそれらの使用が、PCT国際公開WO99/62518号とWO 01/39777 A1号に既に開示されてい

50

る。PCT国際公開WO99/62518号とWO 01/39777号の全内容は、参考文献として本明細書に援用される。

【0011】

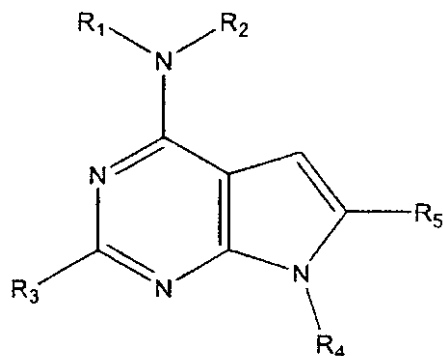
薬理的なツールとして、さらなるアデノシン受容体アンタゴニストが必要とされるとともに、上述した病状及び／又は症状に対する薬物として大いに興味を持たれる。

【発明の概要】

【0012】

本発明は、下記の構造を有する化合物、又はそれらの特異的なエナンチオマー、又はそれらの特異的な互変異性体、又は薬学的に許容されるそれらの塩を提供する：

【化23】



【0013】

式中、

R_1 は置換又は非置換のアルキルであり、置換基は、ヒドロキシル、ジヒドロキシ、カルボキシル、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、又は $-NHC(=O)R_a$ であり、

R_2 は水素、又は置換若しくは非置換のアルキルであり、置換基は、ヒドロキシル、ジヒドロキシ、カルボキシル、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、又は $-NHC(=O)R_a$ であるか、又は

R_1 、 R_2 及びNが、三者で、置換ピペラジン、置換アゼチジン環、又は $(CH_2)_2OH$ 若しくは $CH_2C(=O)OH$ で置換されているピロリジン環を形成しており、

R_3 は、置換若しくは非置換のフェニル、又は5乃至6員環のヘテロアリール環であり、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 (C_1-C_{15}) アルキル、 (C_1-C_{15}) アルコキシ、又は $-NR_aR_b$ であり、

R_4 は、水素、又は置換若しくは非置換の (C_1-C_{15}) アルキル、

R_5 は、 $-(CH_2)_mOR_6$ 、 $-CHNOR_7$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-(CH_2)_mC(=O)OR_{10}$ 、 $-(CH_2)_kC(=O)NR_{11}R_{12}$ であり、

ここで R_6 は、置換若しくは非置換の (C_1-C_{30}) アルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、又はアリール、ヘテロアリール又は4乃至8員環の複素環であり、

R_7 は、水素、又は置換若しくは非置換の (C_1-C_{30}) アルキル、 (C_1-C_{30}) アルキルアリールであり、

R_8 及び R_9 は、それぞれ独立して、水素、又は置換若しくは非置換の (C_1-C_{30}) アルキル、 (C_1-C_{30}) アルキルアリール、 (C_1-C_{30}) アルキルアミノ、 (C_1-C_{30}) アルコキシ、又は飽和若しくは不飽和の単環若しくは二環、炭素環若しくは複素環であるか、又は

R_8 、N、及び R_9 は、三者で、置換若しくは非置換の4乃至8員環の複素環を形

10

20

30

40

50

成し、

R_{10} は、水素、又は置換若しくは非置換の ($C_1 - C_{30}$) アルキル、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、又はアリール、ヘテロアリール又は複素環であり、

R_{11} 、N及び R_{12} は、三者で、4乃至8員環の複素環を形成し、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、

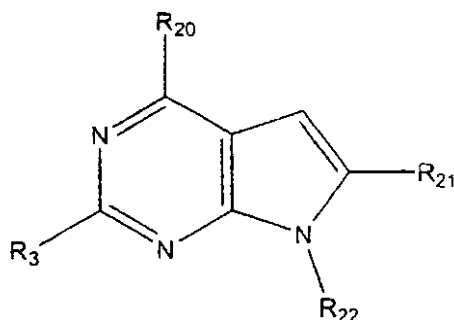
m は0、1、2又は3であり、

k は1、2又は3である。

【0014】

本発明は、下記の構造を有する化合物も提供する：

【化24】



【0015】

式中、

R_3 は置換又は非置換の4乃至10員環のアリール、ヘテロアリール又は複素環であり、

R_{20} は、ハロゲン又は $NH(CHR_{20}')_nNHC(=O)CH_3$ であり、ここで R_{20}' は、H、OH、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、又はアミノであり、

R_{21} は、H又は $C(=O)OH$ 、 R_{22} はH又は SO_2Ph であり、

n は2、3、4又は5である。ここで R_{20} が $-NH(CHR_{20}')_nNHC(=O)CH_3$ である場合、 R_{21} は、 $-C(=O)OH$ である。

【0016】

本発明は、 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患の治療が必要な患者の前記疾患を治療する方法であって、治療的有効量の前記構造Iの化合物を前記患者に投与することにより、前記患者の前記 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患を治療することを備え、前記 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患が、喘息、じんましん、強皮症関節炎、心筋梗塞、虚血後の心筋再灌流、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、糖尿病、下痢、炎症性腸疾患、増殖性腫瘍であるか、又は、肥満細胞の脱顆粒化、血管拡張、高血圧、過敏症又はアレルギー媒介物質の放出に関連する疾患である、方法も提供する。

【詳細な説明】

【0017】

本発明は、下記の構造を有する化合物、又はそれらの特異的なエナンチオマー、又はそれらの特異的な互変異性体、又は薬学的に許容されるそれらの塩である化合物を提供する：

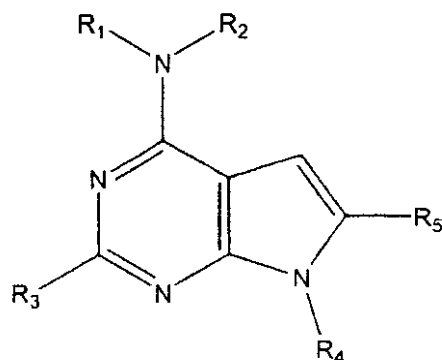
10

20

30

40

【化 2 5】



10

【0018】

(式中、 R_1 は置換又は非置換のアルキルであり、置換基は、ヒドロキシル、ジヒドロキシ、カルボキシル、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、又は $-NHC(=O)R_a$ であり、

20

R_2 は水素、又は置換若しくは非置換のアルキルであり、置換基は、ヒドロキシル、ジヒドロキシ、カルボキシル、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、又は $-NHC(=O)R_a$ であるか、又は

R_1 、 R_2 及びNが、三者で、置換ピペラジン、置換アゼチジン環、又は $(CH_2)_2OH$ 若しくは $CH_2C(=O)OH$ で置換されているピロリジン環を形成しており、

R_3 は、置換若しくは非置換のフェニル、又は5乃至6員環のヘテロアリール環であり、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 (C_1-C_{15}) アルキル、 (C_1-C_{15}) アルコキシ、又は $-NR_aR_b$ であり、

R_4 は、水素、又は置換若しくは非置換の (C_1-C_{15}) アルキル、

30

R_5 は、 $-(CH_2)_mOR_6$ 、 $-CHNOR_7$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-(CH_2)_mC(=O)OR_{10}$ 、 $-(CH_2)_kC(=O)NR_{11}R_{12}$ であり、

ここで R_6 は、置換若しくは非置換の (C_1-C_{30}) アルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、又はアリール、ヘテロアリール又は4乃至8員環の複素環であり、

R_7 は、水素、又は置換若しくは非置換の (C_1-C_{30}) アルキル、 (C_1-C_{30}) アルキルアリールであり、

R_8 及び R_9 は、それぞれ独立して、水素、又は置換若しくは非置換の (C_1-C_{30}) アルキル、 (C_1-C_{30}) アルキルアリール、 (C_1-C_{30}) アルキルアミノ、 (C_1-C_{30}) アルコキシ、又は飽和若しくは不飽和の単環若しくは二環、炭素環若しくは複素環であるか、又は

40

R_8 、N、及び R_9 は、三者で、置換若しくは非置換の4乃至8員環の複素環を形成し、

R_{10} は、水素、又は置換若しくは非置換の (C_1-C_{30}) アルキル、 (C_3-C_{10}) シクロアルキル、又はアリール、ヘテロアリール又は複素環であり、

R_{11} 、N及び R_{12} は、三者で、4乃至8員環の複素環を形成し、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、水素又はアルキルであり、

mは0、1、2又は3であり、

kは1、2又は3である。

【0019】

上記化合物のさらなる実施形態において、複素環又はヘテロアリール環が存在する場合

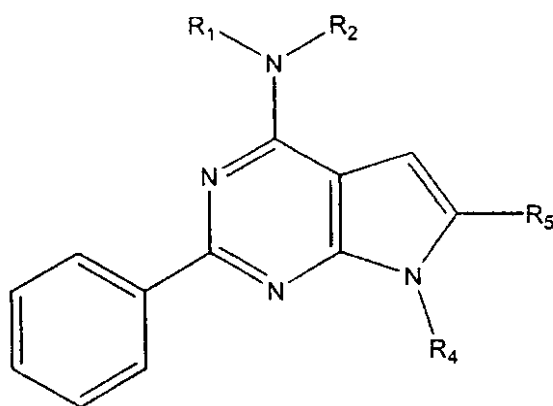
50

、何れかの環は、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピリジン、ピロリジン、ピラゾール、ピリミジン、チオフェン、イミダゾール、アゼチジン、ピロール、ベンゾチアゾール、ベンゾジオキサラン、ジチオラン、オキサチイン (oxathine)、イミダゾリジン、キノリン、イソキノリン、ジヒドロ-1H-イソキノリン、ジヒドロ-2H-ピリジン、1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-β-カルボリン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 5-ジアザビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、又は [1, 4] ジアゼパン環、ジヒドロイソキノリン、インドール、イソインドール、トリアザスピロ [4. 5] デカン、モルホリン、フラン又はイソチアゾール環である。

【0020】

構造 I のさらなる実施形態において、前記化合物は、以下の構造を有する、又はその特異的なエナンチオマー、又はその特異的な互変異性体、又は薬学的に許容されるその塩である：

【化 2 6】



【0021】

式中、

R_1 は水素又はメチルであり、

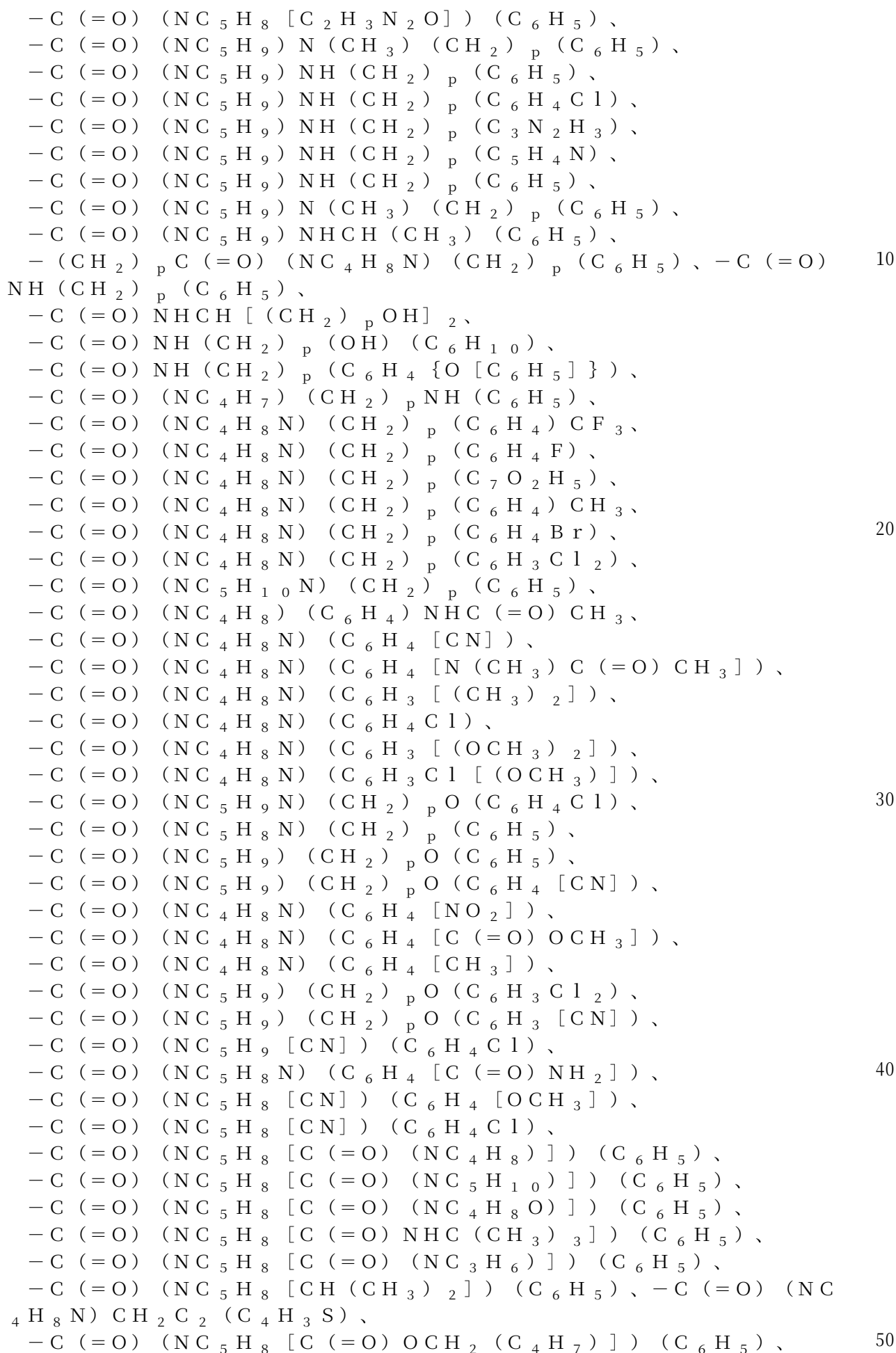
R_2 は $-(CH_2)_2NHC(=O)CH_3$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2NHC(=O)NHCH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_2OH)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NHC(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(=O)(NC_5H_8[OCH_3])(C_6H_4Cl)$ 又は、

R_1 、 R_2 、及び N は、三者で、 $-(CH_2)_2OH$ 若しくは $-CH_2C(=O)OH$ で置換されているピロリジン環、 $-C(=O)CH_3$ で置換されているピペラジン環、又は OH 若しくは CH_2OH で置換されているアゼチジン環を形成しており、

R_4 は、水素、又はメチルであり、

R_5 は、 $-CH_2O(C_6H_5)$ 、 $-CH_2O(C_6H_4Cl)$ 、 $-CH_2O(C_6H_4Br)$ 、 $-CH_2O(C_6H_4F)$ 、 $-CHNOCH_2(C_6H_5)$ 、 $-CH_2O(C_6H_4[OCH_3])$ 、 $-CH_2O(C_6H_4[CH_3])$ 、 $-CHNOC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2O(C_5H_4N)$ 、 $-CH_2(NC_5H_4[O])$ 、 $-CH_2O(C_6H_4[NH_2])$ 、 $-CH_2O(C_5H_9N)SO_2(C_6H_5)$ 、 $-CH_2O(C_5H_9N)SO_2CH_2(C_6H_5)$ 、 $-CH_2O(C_6H_4[NHC(=O)CH_3])$ 、 $-CH_2O(C_5H_9N)(CH_2)_p(C_6H_5)$ 、 $-CH_2O(C_5H_9N)(CH_2)_p(C_6H_4Br)$ 、 $-CH_2O(C_5H_9N)(CH_2)_p(C_6H_4Cl)$ 、 $-CH_2O(C_5H_9N)(CH_2)_p(C_6H_4[OCH_3])$ 、 $-CH_2O(C_5H_9N)($

[illegible]



10

20

30

40

50

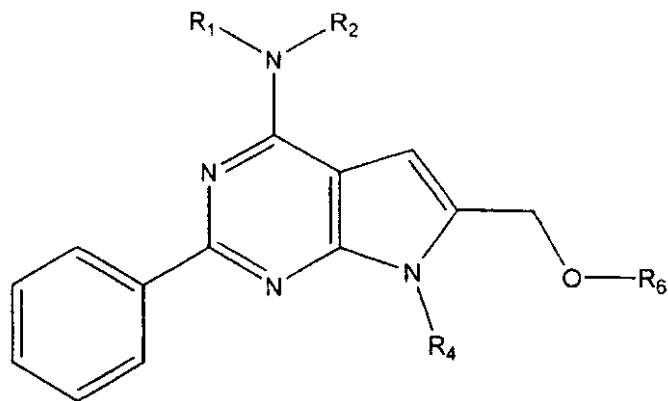
$-\text{C}(=\text{O})(\text{NC}_5\text{H}_8[\text{OCH}_3])(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})(\text{NC}_5\text{H}_8[\text{OCH}_3])(\text{C}_6\text{H}_4[\text{CF}_3])$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})(\text{NC}_5\text{H}_8[\text{OCH}_3])(\text{C}(\text{CH}_3)_2)$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})(\text{NC}_4\text{H}_8\text{N})(\text{CH}_2)_p(\text{C}_6\text{H}_4[\text{CN}])$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})(\text{NC}_5\text{H}_8)(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}$
 $\text{H}_2\text{CHCH}(\text{C}_6\text{H}_5)$ 、又は
 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NH}(\text{CH}_2)_3(\text{C}_6\text{H}_5)$ であり、
 p が0、1、2、3又は4である。

【0022】

さらなる実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物を提供する：

10

【化27】



20

【0023】

式中、

R_1 、 R_2 及び N の三者が一緒になって、置換されたアゼチジン又はピペラジン環を形成し、

R_4 は、 H であり、

30

R_6 は、置換又は非置換のアリール又はヘテロアリール環である。

【0024】

ある実施形態において、 R_1 、 R_2 及び N の三者が一緒になって、置換されたアゼチジン環を形成する。

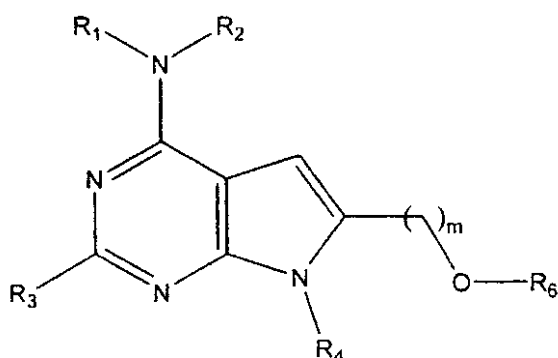
【0025】

別の実施形態において、 R_1 、 R_2 及び N の三者が一緒になって、置換されたピペラジン環を形成する。

【0026】

構造 I の別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物を提供する：

【化 28】



10

【0027】

式中、

R₆ は、置換又は非置換のアリール環又はヘテロアリール環であり、
m は、0、1、2 又は 3 である。

【0028】

ある実施形態において、R₄ は H である。

20

【0029】

別の実施形態において、R₃ は、置換又は非置換のフェニルである。

【0030】

さらなる実施形態において、

R₁ は、- (CH₂)₂ NHC(=O)CH₃ であり、

R₂ は、水素又はメチルであり、

R₄ は、水素又はメチルであり、

R₆ は、置換又は非置換のフェニル又はピリジンである。

【0031】

さらなる実施形態において、R₂ は H である。

30

【0032】

さらなる実施形態において、R₆ は置換フェニル基である。

【0033】

別の実施形態において、前記化合物は、

N- { 2- [6- (4-フルオロフェノキシメチル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル } -アセトアミド、

N- { 2- [6- (4-メトキシフェノキシメチル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル } -アセトアミド、

N- [2- (2-フェニル-6-m-トリルオキシメチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

40

N- { 2- [6- (3-ブロモフェノキシメチル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル } -アセトアミド、

3- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イルメトキシ] -安息香酸メチルエステル、

N- { 2- [6- (4-クロロフェノキシメチル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル } -アセトアミド、及び

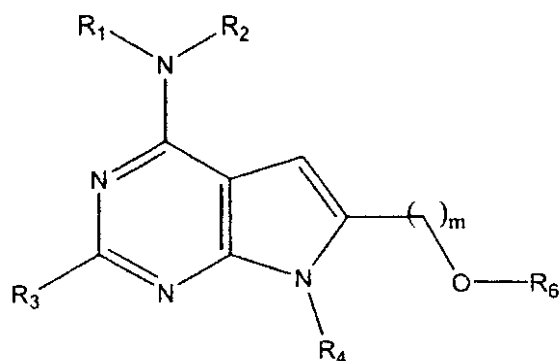
N- { 2- [6- (3-メトキシフェノキシメチル) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル } -アセトアミドから成るグループから選択される。

50

【0034】

構造 I のさらなる実施形態において、本発明は下記の構造を有する化合物を提供する：

【化 29】



10

【0035】

式中、

R₆ は、置換又は非置換の (C₁ - C₃₀) アルキル又は (C₃ - C₁₀) シクロアルキルであり、

m は、0、1、2、又は3である。

【0036】

ある実施形態において、R₄ は、Hである。

【0037】

別の実施形態において、R₃ は、置換又は非置換のフェニルである。

【0038】

さらなる実施形態において、

R₁ は、- (CH₂)₂ NHC(=O)CH₃ であり、

R₂ は、水素又はメチルであり、

R₄ は、水素又はメチルであり、

R₆ は、置換又は非置換のシクロペンチル基である。

30

【0039】

さらなる実施形態において、R₂ はHである。

【0040】

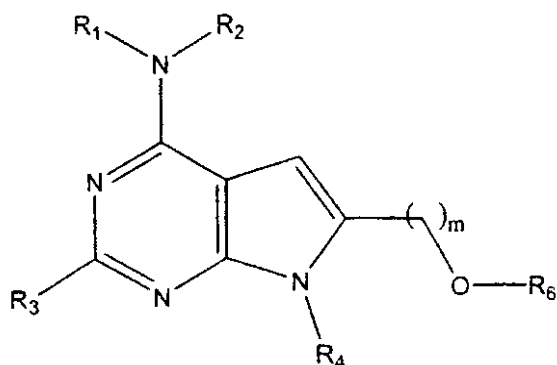
別の実施形態において、前記化合物は、N - (2 - (6 - {2 - [メチル - (3 - フェニルアリル) アミノ] エトキシメチル} - 2 - フェニル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) エチル) アセトアミドである。

【0041】

構造 I のさらなる実施形態において、本発明は下記の構造を有する化合物を提供する：

40

【化 3 0】



10

【0042】

式中、

R_6 は、置換又は非置換の4乃至8員環の複素環であり、
 m は、0、1、2又は3である。

【0043】

ある実施形態において、 R_4 は、Hである。

20

【0044】

さらなる実施形態において、 R_3 は、置換又は非置換のフェニルである。

【0045】

さらなる実施形態において、 R_1 は、 $-(CH_2)_2NHC(=O)CH_3$ 、
 R_2 は、水素又はメチルであり、
 R_4 は、水素又はメチルであり、
 R_6 は、置換又は非置換のピペリジンである。

【0046】

さらなる実施形態において、 R_2 はHである。

30

【0047】

別の実施形態において、前記化合物は、

N-〔2-〔6-〔1-(ベンゼンスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシメチル〕-2-フェニル-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イルアミノ〕エチル〕アセトアミド、

N-〔2-〔6-〔1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシメチル〕-2-フェニル-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イルアミノ〕エチル〕アセトアミド、

N-〔2-〔6-〔1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-4-イルオキシメチル〕-2-フェニル-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イルアミノ〕エチル〕アセトアミド、

40

N-〔2-〔6-〔1-(4-ブロモベンジル)ピペリジン-4-イルオキシメチル〕-2-フェニル-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イルアミノ〕エチル〕アセトアミド、

N-〔2-〔6-〔1-〔2-(2-クロロフェニル)エチル〕ピペリジン-4-イルオキシメチル〕-2-フェニル-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イルアミノ〕エチル〕アセトアミド、

N-〔2-〔6-〔1-〔2-(3-クロロフェニル)エチル〕ピペリジン-4-イルオキシメチル〕-2-フェニル-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イルアミノ〕エチル〕アセトアミド、

N-〔2-〔6-〔1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシメチル〕

50

－２－フェニル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イルアミノ〕エチル）アセトアミド、

N－〔２－（６－〔１－〔２－（４－クロロフェニル）エチル〕ピペリジン－４－イルオキシメチル〕－２－フェニル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イルアミノ）エチル〕アセトアミド、

N－〔２－（６－〔１－〔２－（２－メトキシフェニル）エチル〕ピペリジン－４－イルオキシメチル〕－２－フェニル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イルアミノ）エチル〕アセトアミド、

N－〔２－（６－〔１－〔２－（３－メトキシフェニル）エチル〕ピペリジン－４－イルオキシメチル〕－２－フェニル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イルアミノ）エチル〕アセトアミド、

N－〔２－（６－〔１－〔２－（４－メトキシフェニル）エチル〕ピペリジン－４－イルオキシメチル〕－２－フェニル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イルアミノ）エチル〕アセトアミド、

N－〔２－（６－〔１－〔２－（４－フルオロフェニル）エチル〕ピペリジン－４－イルオキシメチル〕－２－フェニル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イルアミノ）エチル〕アセトアミド、

N－〔２－（６－〔１－〔２－（２－クロロ－４－フルオロフェニル）エチル〕ピペリジン－４－イルオキシメチル〕－２－フェニル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イルアミノ）エチル〕アセトアミド、

N－〔２－（６－〔１－〔２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）エチル〕ピペリジン－４－イルオキシメチル〕－２－フェニル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イルアミノ）エチル〕アセトアミド、

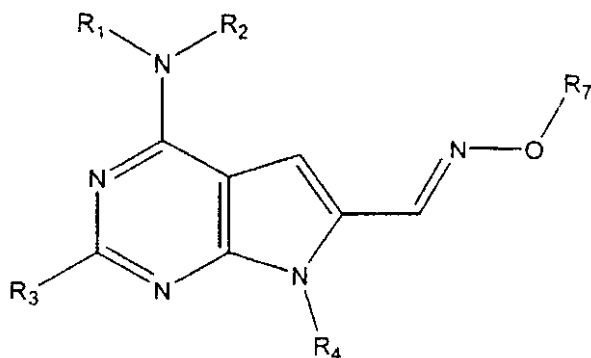
N－〔２－（６－〔１－〔２－（２－トリフルオロメチルフェニル）エチル〕ピペリジン－４－イルオキシメチル〕－２－フェニル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イルアミノ）エチル〕アセトアミド、及び、

N－〔２－（６－〔１－〔２－（２－ブロモフェニル）エチル〕ピペリジン－４－イルオキシメチル〕－２－フェニル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イルアミノ）エチル〕アセトアミドから成る群から選択される。

【００４８】

構造Ⅰのさらなる実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物を提供する：

【化３１】



【００４９】

式中、

R₇ は、水素、又は置換若しくは非置換の（C₁－C₃₀）アルキル又は（C₁－C₃

0) アルキルアリールである。

【0050】

ある実施形態において、 R_3 は、置換又は非置換のフェニルである。

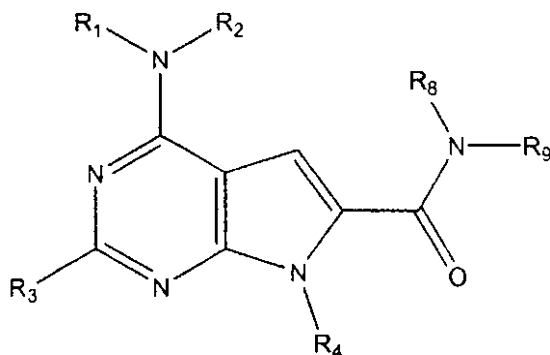
【0051】

さらなる実施形態において、 R_4 は、水素である。

【0052】

構造 I のさらなる実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物を提供する：

【化 3 2】



10

20

【0053】

式中、

R_8 、N、及び R_9 の三者が一緒になって、置換又は非置換の 4 乃至 8 員環の複素環を形成する。

【0054】

ある実施形態において、 R_8NR_9 が、三者で、置換又は非置換のアゼチジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、アゾカン、ジヒドロ-1H-イソキノリン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、ジヒドロ-2H-ピリジン、1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-β-カルボリン、1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン、2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ[4. 5]デカン、又は[1. 4]ジアゼパン環を形成する。

30

【0055】

さらなる実施形態において、 R_8NR_9 は、三者で、置換又は非置換のアゼチジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、又は[1. 4]ジアゼパン環を形成している。

【0056】

別の実施形態において、 R_8NR_9 により形成されている環は、1 以上のアリール、ヘテロアリール、(C_1-C_{30}) アルキルアリール、(C_1-C_{30}) アルキルヘテロアリール、(C_1-C_{30}) アルケニルアリール、(C_1-C_{30}) アルケニルヘテロアリール、(C_1-C_{30}) アルキニルアリール、又は(C_1-C_{30}) アルキニルヘテロアリール部分で置換されており、置換基自体を置換することも可能である。

40

【0057】

別の実施形態において、 R_3 は置換又は非置換のフェニルである。

【0058】

さらなる実施形態において、

R_1 は、 $-(CH_2)_2NHC(=O)CH_3$ 、

R_2 は、水素又はメチルであり、

50

R₄ は、水素又はメチルである。

【0059】

別の実施形態において、前記化合物は、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (3-フェニルアリル) -ピペラジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-ヒドロキシ-4-イソプロピルピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (3-フェニルプロピル) -ピペラジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

10

N- {2- [6- (4-フェネチルピペラジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

2- {2-フェニル-6- [4- (3-フェニルプロピル) -ピペラジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [2- (4-クロロフェノキシ) -エチル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

20

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (3-フェニルプロプ-2-イニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [c i s -3, 5-ジメチル-4- (3-フェニルプロピル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- {2- [6- (4, 4-ジフェニルピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド

30

N- {2- [6- (3, 3-ジフェニルピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド

N- {2- [6- (4-メトキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- (2- {6- [t r a n s -2, 5-ジメチル-4- (3-フェニルプロピル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

40

N- {2- [6- (t r a n s -2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-ベンジル-c i s -3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (c i s -3, 5-ジメチル-4-フェネチルピペラジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (3-メチル-3-フェニルピペリジン-1-カルボニル) -2-フ

50

エニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) -ピペラジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2'-クロロビフェニル-2-イル) -4-メトキシピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2-クロロフェニル) -4-メトキシピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

10

N- (2- {6- [4- (2-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2'-クロロビフェニル-2-イル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (4-フルオロフェニル) -4-メトキシピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

20

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (4-フェニルブチル) -ピペラジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (3-フェニルプロピル) -ピペリジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- {2- [2-フェニル-6- (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (3-シクロヘキシルプロピル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

30

N- (2- {6- [4- (4-メチルペンチル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- {2- [6- ([1, 4'] -ビピペリジニル-1'-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-シクロペンチルピペラジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

40

N- {2- [6- (4-アミノピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2-シクロヘキシルエチル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- {2- [2-フェニル-6- (4-フェニルエチニル-3, 6-ジヒドロ-2H-

50

ピリジン-1-カルボニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

N-[2-[6-(4-tert-ブチルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル]-アセトアミド、

N-[2-[6-(4-フェネチルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル]-アセトアミド、

N-[2-(6-{4-[3-(2-シアノフェニル)-プロプ-2-イニル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

10

N-[2-(6-{4-[3-(3-シアノフェニル)-プロプ-2-イニル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

N-[2-(6-{4-[3-(4-シアノフェニル)-プロプ-2-イニル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル、

N-(2-{6-[4-(1-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

20

N-[2-(6-{4-[3-(4-シアノフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル、

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸アミド、

30

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド、

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸ジメチルアミド、

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸ベンジルアミド、

40

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸エチルアミド、

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸ジエチルアミド、

N-(2-{6-[4-(アゼチジン-1-カルボニル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{2-フェニル-6-[4-フェニル-4-(ピロリジン-1-カルボニル

50

)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{2-フェニル-6-[4-フェニル-4-(ピペリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸 tert-ブチルアミド、

N-{2-[6-(4-イソプロピル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-チオフェン-2-イル-プロプ-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸シクロブチルメチルエステル、

N-(2-{6-[4-(4-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-メトキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-{2-[6-(4-イソプロピル-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

N-{2-[6-(4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸イソプロピルエステル、

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-エチルアミノピペリジン-4-カルボン酸アミド、

N-(2-{6-[4-メトキシ-4-(3-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-カルボン酸アミド、

N-(2-{6-[4-(2-メトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-{2-[6-(4-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

10

20

30

40

50

N- {2- [6- (4-ホルミル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-ベンジル-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-メトキシ-4-オトリルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-メトキシメチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

10

N- [2- (6- {4- [3- (2-クロロフェニル)-プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (3-クロロフェニル)-プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (4-クロロフェニル)-プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

20

N- [2- (6- {4- [3- (2-メトキシフェニル)-プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (3-メトキシフェニル)-プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (4-メトキシフェニル)-プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

30

N- [2- (6- {4- [3- (4-クロロフェニル)-プロピオニル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (3-クロロフェニル)-プロピオニル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (2-クロロフェニル)-プロピオニル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [5- (4-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] -ピペリジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

40

2- {4- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] -ピペラジン-1-イル} -N-メチル-N-フェニルアセトアミド、

4- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] -ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル、

N- {2- [6- (4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-

50

4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (メチルフェネチルアミノ) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-フェネチルアミノピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [2- (4-クロロフェニル) -エチルアミノ] -ピペリジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

10

N- [2- (6- {4- [2- (3H-イミダゾール-4-イル) -エチルアミノ] -ピペリジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (2-ピリジン-4-イルエチルアミノ) -ピペリジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (2-ピリジン-2-イルエチルアミノ) -ピペリジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- {2- [6- (4-ベンジルアミノピペリジン-1-カルボニル) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

20

N- (2- {6- [4- (ベンジルメチルアミノ) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- [2- (2-フェニル-6- {4- [(ピリジン-4-イルメチル) -アミノ] -ピペリジン-1-カルボニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (2-ピリジン-3-イルエチルアミノ) -ピペリジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

30

N- {2- [2-フェニル-6- ((S)-2-フェニルアミノメチルピロリジン-1-カルボニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- [2- (2-フェニル-6- {4- [3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (4-フルオロフェニル) -プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

40

N- (2- {6- [4- (3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-プロピル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {2-フェニル-6- [4- (3-p-トリルプロピル) -ピペラジン-1-カルボニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (4-ブロモフェニル) -プロピル] -ピペラジン-1-カルボニル} -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ) -エチル] -アセトアミド、

N- [2- (6- {4- [3- (3, 4-ジクロロフェニル) -プロピル] -ピペラジ

50

ン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

N-[2-(6-{4-[3-(2, 4-ジクロロフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

N-{2-[6-(4-ベンジル-[1, 4] ジアゼパン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

N-{2-[6-(4-フェネチル-[1, 4] ジアゼパン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

10

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-フェニルプロピル)-[1, 4] ジアゼパン-1-カルボニル]-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

20

N-[2-(6-{4-[4-(アセチルメチルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-(2, 6-ジメチルフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-(2-クロロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

30

N-(2-{6-[4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-(4-クロロフェノキシメチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-{2-[6-(5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

40

N-{2-[6-(4-フェノキシメチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-(4-シアノフェノキシメチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

N-(2-{6-[4-(3-シアノフェノキシメチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド、

50

N- (2- {6- [4- (2-ニトロフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

2- {4- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] -ピペラジン-1-イル} -安息香酸メチルエステル、

N- {2- [2-フェニル-6- (4-オトリルピペラジン-1-カルボニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (3, 4-ジクロロフェノキシメチル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

10

N- (2- {6- [4- (2-シアノフェノキシメチル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (2-クロロフェニル) -4-シアノピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

2- {4- [4- (2-アセチルアミノエチルアミノ) -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニル] -ピペラジン-1-イル} -ベンズアミド

20

N- (2- {6- [4-シアノ-4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4- (3-クロロフェニル) -4-シアノピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、

N- (2- {6- [4-シアノ-4- (3-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド、及び、

N- (2- {6- [4-シアノ-4- (4-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル) -アセトアミド

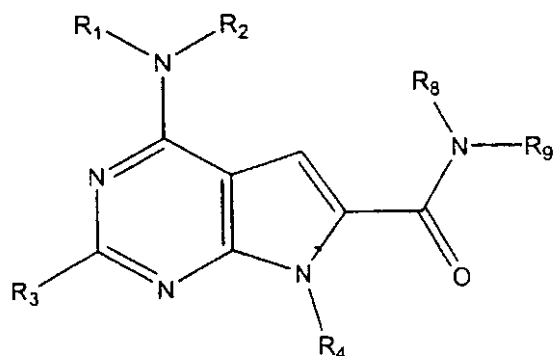
30

から成る群から選択される。

【0060】

構造 I の別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物を提供する：

【化 33】



40

50

【0061】

式中、

R₈ 及び R₉ は、それぞれ独立して、水素、又は置換若しくは非置換の (C₁ - C₃₀) アルキル、(C₁ - C₃₀) アルキルアリール、(C₁ - C₃₀) アルキルアミノ、(C₁ - C₃₀) アルコキシル、又は飽和若しくは不飽和の単環若しくは二環、炭素環若しくは複素環である。

【0062】

ある実施形態において、R₈ 又は R₉ は、1 以上のヒドロキシ、ジヒドロキシ又はアミノ部分で置換された (C₁ - C₃₀) アルキルである。

【0063】

10

別の実施形態において、R₈ 又は R₉ は、置換又は非置換のピロリジン、ピペリジン、二環式 [2. 2. 1] ヘプタン、2-オキソアゼパン、インダン、又は、シクロプロピルベンゼン環である。

【0064】

別の実施形態において、前記化合物は、

4 - (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 (3-フェノキシフェニル) - アミド、

4 - (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - アミド、

4 - (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 (1-ベンジルピロリジン-3-イル) - アミド、

4 - (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 4 - [1, 2, 3] チアジアゾール-4-イル-ベンジルアミド、

4 - (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸ベンジルアミド、

4 - (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル) - アミド、

4 - (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 (1-ヒドロキシシクロヘキシルメチル) - アミド、及び

、
4 - (2-アセチルアミノエチルアミノ) - 2-フェニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 [2 - (4-フェノキシフェニル) - エチル] - アミドから成る群から選択される。

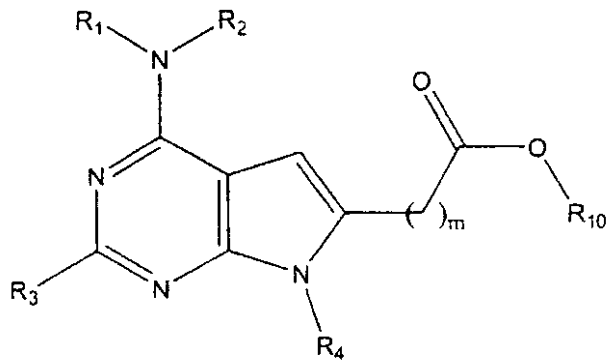
【0065】

構造 I の別の実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物を提供する：

20

30

【化 3 4】



10

【0066】

式中、

R_{10} は、水素、又は置換若しくは非置換の $(C_1 - C_{30})$ アルキル、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、又はアリール、ヘテロアリール又は複素環である。

【0067】

20

ある実施形態において、 R_{10} は、置換又は非置換のピペリジン環である。

【0068】

別の実施形態において、 R_3 は、置換又は非置換のフェニルである。

【0069】

さらなる実施形態において、 R_4 は、水素である。

【0070】

さらなる実施形態において、 R_1 は、 $-(CH_2)_2NHC(=O)CH_3$ である。

【0071】

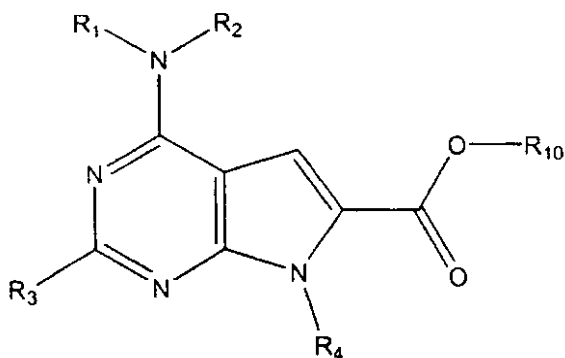
さらなる実施形態において、 R_2 は水素である。

【0072】

30

さらなる実施形態において、前記化合物は、下記の構造：

【化 3 5】



40

【0073】

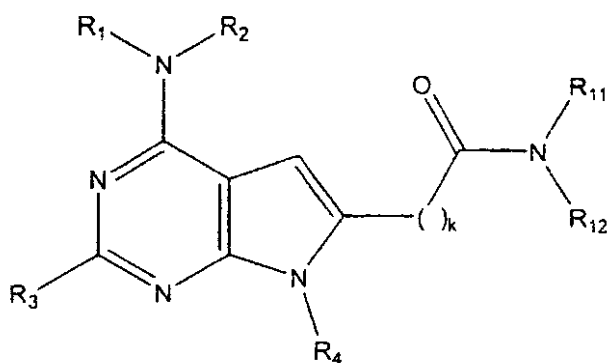
を有する。

【0074】

構造 I のさらなる実施形態において、本発明は、下記の構造を有する：

50

【化 3 6】



10

【0075】

式中、

$R_{11}NR_{12}$ の三者が一緒になって、置換又は非置換の 4 乃至 8 員環の複素環を形成しており、

k は、1、2 又は 3 である。

20

【0076】

ある実施形態において、 $R_{11}NR_{12}$ の三者が一緒になって、置換又は非置換のアゼチジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、アゾカン、ジヒドロ-1H-イソキノリン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、ジヒドロ-2H-ピリジン、1, 3, 4, 9-テトラヒドロ- β -カルボリン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、又は [1. 4] ジアゼパン環を形成する。

【0077】

さらなる実施形態において、 $R_{11}NR_{12}$ の三者が一緒になって、置換又は非置換のアゼチジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、又は [1. 4] ジアゼパン環を形成する。

30

【0078】

別の実施形態において、 $R_{11}NR_{12}$ により形成される前記環は、1 以上のアリール、ヘテロアリール、(C_1-C_{30}) アルキルアリール、(C_1-C_{30}) アルキルヘテロアリール、(C_1-C_{30}) アルケニルアリール、(C_1-C_{30}) アルケニルヘテロアリール、(C_1-C_{30}) アルキニルアリール、又は (C_1-C_{30}) アルキニルヘテロアリール部分で置換されており、これらの置換基自体を置換することもできる。

【0079】

別の実施形態において、 R_3 は置換又は非置換のフェニルである。

40

【0080】

さらなる実施形態において、 R_4 は水素である。

【0081】

さらなる実施形態において、 R_1 は、 $-(CH_2)_2NHC(=O)CH_3$ である。

【0082】

別の実施形態において、前記化合物は、 $N-(2-\{6-[3-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルアミノ\}-エチル)-アセトアミド$ である。

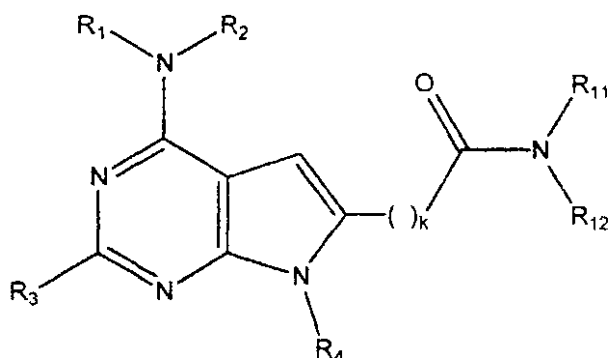
【0083】

構造 I のさらなる実施形態において、本発明は、下記の構造を有する化合物を提供する

50

：

【化 3 7】



10

【0084】

式中、

$R_{11}NR_{12}$ の三者が一緒になって、置換又は非置換の 4 乃至 8 員環の複素環を形成し、

20

k は 1、2 又は 3 である。

【0085】

ある実施形態において、 $R_{11}NR_{12}$ は、三者で、置換若しくは非置換のアゼチジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、アゾカン、ジヒドロ-1H-イソキノリン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、ジヒドロ-2H-ピリジン、1, 3, 4, 9-テトラヒドロ- β -カルボリン、1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、又は [1. 4] ジアゼパン環を形成する。

【0086】

30

さらなる実施形態において、 $R_{11}NR_{12}$ は、三者で、置換若しくは非置換のアゼチジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン又は [1. 4] ジアゼパン環を形成する。

【0087】

別の実施形態において、 $R_{11}NR_{12}$ により形成される前記環は、1 以上のアリール、ヘテロアリール、 (C_1-C_{30}) アルキルアリール、 (C_1-C_{30}) アルキルヘテロアリール、 (C_1-C_{30}) アルケニルアリール、 (C_1-C_{30}) アルケニルヘテロアリール、 (C_1-C_{30}) アルキニルアリール、又は (C_1-C_{30}) アルキニルヘテロアリール基で置換される。

【0088】

別の実施形態において、 R_3 は、置換又は非置換のフェニルである。

40

【0089】

さらなる実施形態において、 R_4 は水素である。

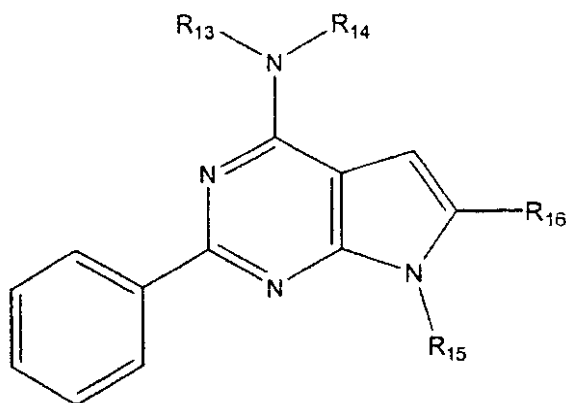
【0090】

さらなる実施形態において、 R_1 は、 $-(CH_2)_2NHC(=O)CH_3$ である。

【0091】

本発明は、下記の構造を有する化合物も提供する：

【化 3 8】



10

【0092】

式中、

R_{13} 及び R_{14} は、それぞれ独立して、水素原子、又は置換若しくは非置換のアルキル又はアルキルアリール部分であるか、

又は、 R_{13} NR_{14} の三者が一緒になって、置換若しくは非置換の4員環の複素環、置換若しくは非置換の5員環、又は置換若しくは非置換のピペラジンを形成するが、ここで、前記5員環は $-CH_2C(=O)OH$ で置換され、

20

R_{15} は水素、又は置換若しくは非置換のアルキルであり、

R_{16} は、 $-CH_2NR_{17}$ 、 $-CH_2OR_{17}$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)OR_{17}$ 、 $CH_2CH_2C(=O)NR_{18}R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{18}R_{19}$ 、又は $-C(=O)OR_{17}$ であり、ここで R_{17} 、 R_{18} 及び R_{19} は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、アリール若しくはアルキルアリール部分であるか、又は、 R_{14} NR_{15} の三者が一緒になって、置換若しくは非置換の4乃至8員環の複素環を形成する。

【0093】

30

ある実施形態において、アルキルは何れも、直鎖(C_1-C_{30})アルキル又は分枝鎖(C_3-C_{30})アルキルである。

【0094】

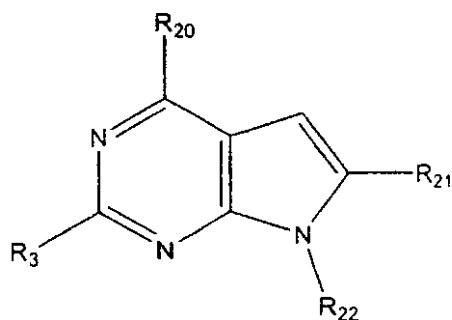
さらなる実施形態において、複素環が存在する場合、その複素環は何れも、置換若しくは非置換のモルホリン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、アゾカン、ジヒドロ-1H-イソキノリン、ジヒドロ-2H-ピリジン、1,3,4,9-テトラヒドロ- β -カルボリン、1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、又は[1,4]ジアゼパン環である。

【0095】

40

本発明は、下記の構造を有する化合物も提供する：

【化 3 9】



10

【0096】

式中、

R_3 は、置換又は非置換の4乃至10員環のアリール、ヘテロアリール又は複素環であり、

R_{20} は、ハロゲン又は $\text{NH}(\text{CHR}_{20'})_n\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ であり、ここで $R_{20'}$ はH、OH、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、又はアミノであり、

20

R_{21} は、H又は $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ であり、

R_{22} は、H又は SO_2Ph であり、

n は、2、3、4又は5であり、

ここでの、 R_{20} が $-\text{NH}(\text{CHR}_{20'})_n\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ であるときには、 R_{21} は $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ である。

【0097】

ある実施形態において、 R_3 は、置換又は非置換のフェニルである。

【0098】

30

さらなる実施形態において、 R_{20} は、Clである。

【0099】

さらなる実施形態において、 R_{22} は、 SO_2Ph である。

【0100】

さらなる実施形態において、 R_{21} は、Hである。

【0101】

さらなる実施形態において、 R_{21} は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ である。

【0102】

別の実施形態において、 R_{20} は、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ であり、 R_{21} は $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ である。

40

【0103】

さらなる実施形態において、 R_{22} はHである。

【0104】

さらなる実施形態において、 R_{22} は SO_2Ph である。

【0105】

本発明は、 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患の治療が必要な患者の前記疾患を治療する方法であって、治療的有効量の前記構造Iの化合物を前記患者に投与することにより、前記患者の前記 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患を治療することを備え、前記 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患が、喘息、じんましん、強皮症関節炎、心筋梗塞、虚血後の心筋再灌流、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、糖尿病、下痢、炎症性腸疾患、増殖性腫瘍であるか

50

、又は、肥満細胞の脱顆粒化、血管拡張、高血圧、過敏症又はアレルギー媒介物質の放出に関連する疾患である、方法も提供する。

【0106】

ある実施形態において、前記 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患は、糖尿病である。

【0107】

別の実施形態において、前記 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患は、喘息である。

【0108】

別の実施形態において、前記 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患は、肥満細胞の脱顆粒化に関連する。

【0109】

別の実施形態において、前記 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患は、増殖性の腫瘍である。

【0110】

本発明は、 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患の治療に必要な患者の前記疾患を治療する方法であって、治療的有効量の前記構造 I I の化合物を前記患者に投与することにより、前記患者の前記 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患を治療することを備え、前記 A_{2b} アデノシン受容体関連疾患が、喘息、じんましん、強皮症、関節炎、心筋梗塞、虚血後の心筋再灌流、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、糖尿病、下痢、炎症性腸疾患、増殖性腫瘍であるか、又は、肥満細胞の脱顆粒化、血管拡張、高血圧、過敏症又はアレルギー媒介物質の放出に関連する疾患である、方法も提供する。

【0111】

本発明は、本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物も提供する。

【0112】

1つの実施形態において、前記薬学的組成物は、経口、局所、非経口、又は経鼻投与用に調合される。

【0113】

本発明は、薬学的組成物を製造する方法であって、本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを混合することを備えた方法も提供する。

【0114】

本発明は、
包装材料と、
上記薬学的組成物と、
 A_{2b} アデノシン受容体に関連する疾病の治療において前記薬学的組成物を使用するための指示書と、
を備えた製品も提供する。

【0115】

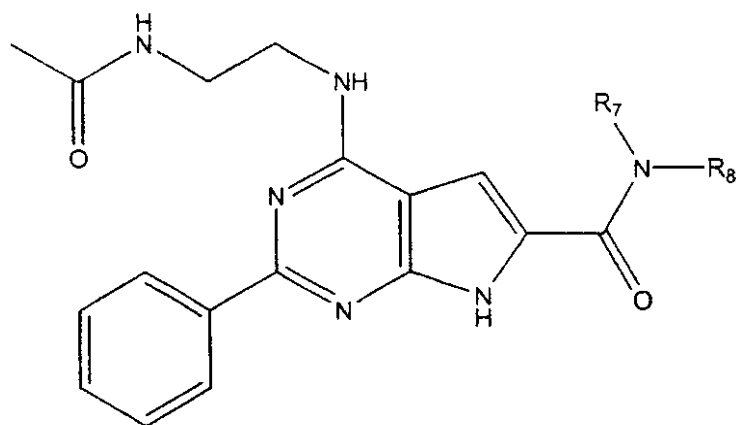
本発明は、下記の構造を有する化合物を製造する方法であって、：

10

20

30

【化 4 0】



10

【0116】

〔ただし、式中、 R_8 と R_9 は、各々独立して、水素、若しくは置換若しくは非置換の($C_1 - C_{30}$)アルキル、($C_1 - C_{30}$)アルキルアリール、($C_1 - C_{30}$)アルキルアミノ、($C_1 - C_{30}$)アルコキシ、若しくは飽和若しくは不飽和の単環若しくは二環若しくは炭素環若しくは複素環であるか、又は

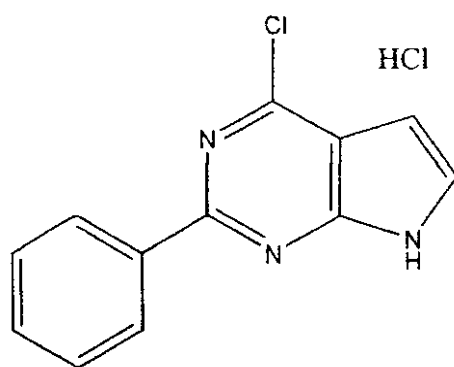
20

R_8 、N、及び R_9 の三者が一緒になって、置換若しくは非置換の4乃至8員環の複素環を形成している〕

該方法は、

(a) 溶媒の存在下で

【化 4 1】



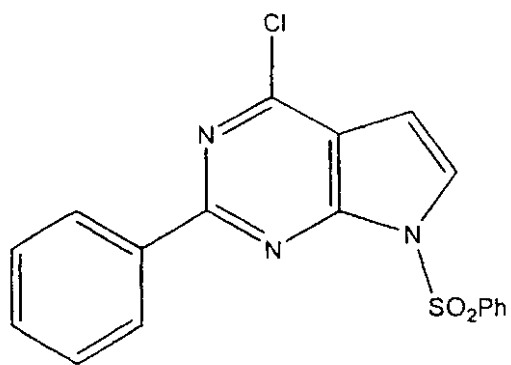
30

【0117】

を、 $PhSO_2Cl$ 及び還元剤と反応させて、

40

【化 4 2】



10

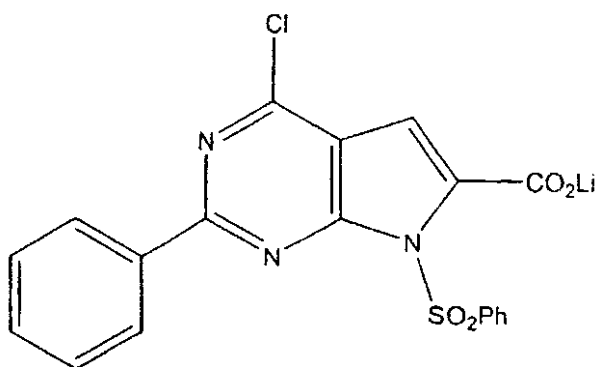
【0118】

を得る工程と、

(b) リチウムジイソプロピルアミド (LDA) と溶媒の存在下で、工程 (a) の生成物を CO_2 と反応させて

【化 4 3】

20



30

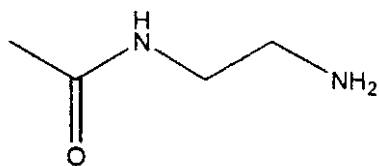
【0119】

を得る工程と、

(c) 溶媒の存在下で、工程 (b) の生成物を、

【化 4 4】

40

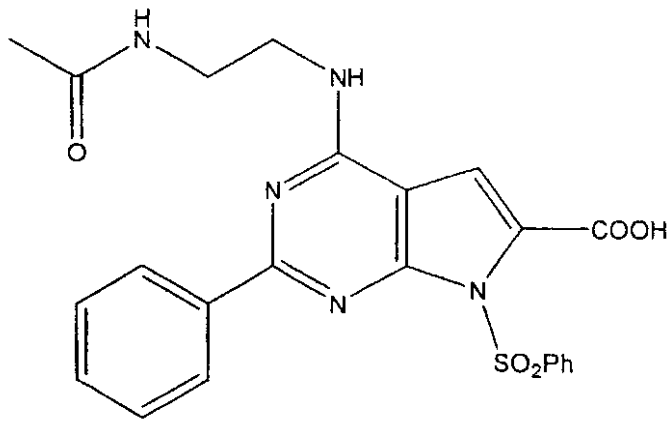


【0120】

と反応させて、

50

【化 4 5】



10

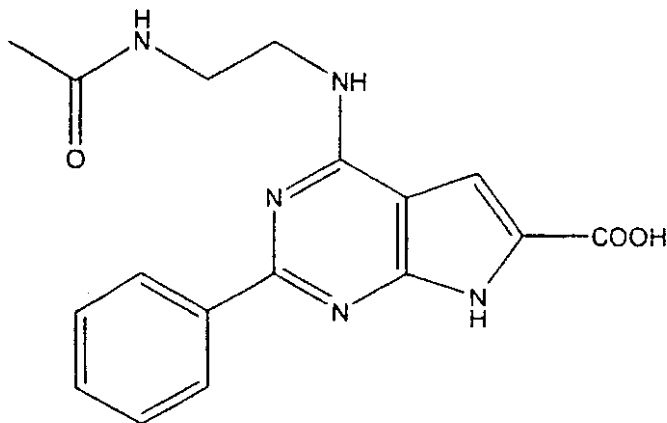
【0 1 2 1】

20

を得る工程と、

(d) 工程 (c) の生成物を、水酸化物塩基及びカップリング剤と溶液中で反応させて

【化 4 6】



30

【0 1 2 2】

を得る工程と、

(e) 塩基の存在下で、工程 (d) の生成物を HNR_7R_8 と反応させて前記化合物を

40

を得る工程と、

を備えた方法を提供する。

【0 1 2 3】

上記方法の 1 つの実施形態では、工程 (a) の還元剤は NaH であり、溶媒はジメチルホルムアミド (DMF) である。

【0 1 2 4】

別の実施形態では、工程 (b) の溶媒はテトラヒドロフラン (THF) である。

【0 1 2 5】

別の実施形態では、工程 (c) の溶媒はジメチルスルホキシド (DMSO) である。

【0 1 2 6】

50

別の実施形態では、工程（d）の水酸化物塩基は水酸化ナトリウムである。

【0127】

別の実施形態では、工程（e）の塩基はトリエチルアミンであり、前記カップリング剤はO-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、又は1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド（EDC）、及びN-ヒドロキシベンゾトリアゾールであり、溶媒はDMFである。

【0128】

別の実施形態では、前記工程の順序は、（a）、（b）、（c）、（e）、（d）である。

10

【0129】

本発明は、上記方法によって製造される化合物も提供する。

【0130】

本発明は、患者のA_{2b}アデノシン受容体関連疾患を治療するために使用される医薬を製造するための本発明の化合物の使用であって、前記A_{2b}アデノシン受容体関連疾患が、喘息、じんましん、強皮症関節炎（scleroderma arthritis）、心筋梗塞、虚血後の心筋再灌流、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、糖尿病、下痢、炎症性腸疾患、増殖性腫瘍であり、又は肥満細胞の脱顆粒、血管拡張、高血圧、過敏症、若しくはアレルギー媒介物質の放出と関連する疾患である、使用も提供する。

20

【0131】

上記使用の1つの実施形態では、前記A_{2b}アデノシン受容体関連疾患は糖尿病である。

【0132】

別の実施形態では、前記A_{2b}アデノシン受容体関連疾患は喘息である。

【0133】

別の実施形態では、前記A_{2b}アデノシン受容体関連疾患は肥満細胞の脱顆粒と関連する。

【0134】

別の実施形態では、前記A_{2b}アデノシン受容体関連疾患は増殖性腫瘍である。

30

【0135】

本発明は、置換基が存在する場合、何れかの置換基が、ハロゲン；ヒドロキシル、カルボニル、直鎖（C₁-C₃₀）アルキル、分枝鎖（C₃-C₃₀）アルキル、（C₃-C₁₀）シクロアルキル、直鎖（C₁-C₃₀）アルキルカルボニルオキシ、分枝鎖（C₃-C₃₀）アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、直鎖（C₁-C₃₀）アルコキシカルボニルオキシ、分枝鎖（C₃-C₃₀）アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、直鎖（C₁-C₃₀）アルキルカルボニル、分枝鎖（C₃-C₃₀）アルキルカルボニル、アリールカルボニル、直鎖（C₁-C₃₀）アルコキシカルボニル、分枝鎖（C₃-C₃₀）アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、直鎖（C₁-C₃₀）アルキルチオカルボニル、分枝鎖（C₃-C₃₀）アルキルチオカルボニル、直鎖（C₁-C₃₀）アルキルスルホニル、分枝鎖（C₃-C₃₀）アルキルスルホニル、直鎖（C₁-C₃₀）アルコキシル、分枝鎖（C₁-C₃₀）アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、シアノ、アミノ、直鎖（C₁-C₃₀）アルキルアミノ、分枝鎖（C₃-C₃₀）アルキルアミノ、直鎖（C₁-C₃₀）ジアルキルアミノ、分枝鎖（C₃-C₃₀）ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、直鎖（C₁-C₃₀）アルキルアリールアミノ、分枝鎖（C₃-C₃₀）アルキルアリールアミノ、アシルアミノ、直鎖（C₁-C₃₀）アルキルカルボニルアミノ、分枝鎖（C₃-C₃₀）アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、ウレイド、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、直鎖（C₁-C₃₀）アルキルチオ、分枝鎖（C₃-C₃₀）アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフ

40

50

エート、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ベンゼンスルホニル、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、6-メトキシ-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール、3, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシテトラヒドロフラン、4-10員環の複素環、直鎖(C_1-C_{30})アルキルアリール、分枝鎖(C_3-C_{30})アルキルアリール、直鎖(C_1-C_{30})アルキルヘテロアリール、分枝鎖(C_3-C_{30})アルキルヘテロアリール、(C_1-C_{30})アルケニルアリール、(C_1-C_{30})アルケニルヘテロアリール、(C_1-C_{30})アルキニルアリール、(C_1-C_{30})アルキニルヘテロアリール、又は芳香族若しくは5乃至6員環の複素環式芳香族成分から選択される任意の上記化合物も提供し、これらの置換基は、上記置換基のうち任意のものによってさらに置換されていてもよい。

10

【0136】

上記各構造によって含まれる具体的な化合物も本発明に含まれる。具体的な化合物は、実施例に記されている。

【0137】

「 C_1-C_{30} 」又は「 C_3-C_{30} 」として表される炭素の数は、1から30の間及び3から30の間の順次増加する全ての数(例えば、1、2、3、4、5、・・・又は30)を意味するものとする。

【0138】

本発明は、アデノシン A_{2b} 受容体を選択的に結合する化合物を基礎とするものであって、患者に治療の有効量のかかる化合物を投与することにより、患者の A_{2b} アデノシン受容体関連疾患を治療する。治療すべき疾病には、例えば、喘息、肥満細胞の脱顆粒、心筋再虚血障害、鼻炎、ツタウルシによって生じた反応、じんましんなどのアレルギー性反応、強皮症関節炎、自己免疫疾患、炎症性腸疾患、高血圧、心筋梗塞、虚血後の心筋再灌流、リンパ球の活性化、血管拡張、増殖、ヒト腸内の神経反射、網膜の血管新生、糖尿病性網膜症や未熟児網膜症等の異常な新血管形成、腸の状態の調節、分泌、神経伝達、神経分泌が関連する。

20

【0139】

A_{2b} 受容体は、過敏症、花粉症、血清病、アレルギー性脈管炎、アトピー性皮膚炎、皮膚炎、湿疹、突発性肺繊維症、好酸球性胆嚢炎、慢性気道炎症、好酸球增多症候群、好酸球性胃腸炎、浮腫、好酸球性心筋症、好酸球增多を伴う突発性血管性浮腫、潰瘍性大腸炎、アレルギー性肉芽腫症、癌腫症、好酸球性肉芽腫、家族性組織球増殖症、腫瘍、心臓の低酸素状態、脳虚血、利尿、腎不全、神経疾患、精神疾患、認知疾患、心筋虚血、気管支収縮、クローン病、グレーブス病、糖尿病、多発性硬化症、貧血、疥癬、不妊疾患、紅斑性狼瘡、脳細動脈径(brain arteriole diameter)、アレルギー媒介物質の放出、強皮症、卒中、全身性虚血、中枢神経系疾患、心血管疾患、腎疾患、炎症性疾患、胃腸疾患、眼疾患、アレルギー性疾患、呼吸器系疾患、又は免疫疾患にも関連していると考えられている。

30

【0140】

本発明は、さらに、哺乳類の A_{2b} 関連疾患を治療する方法であって、前記哺乳類中の前記疾患が治療されるように、治療の有効量の本発明の化合物を前記哺乳類に投与することによって、哺乳類の A_{2b} 関連疾患を治療する方法に関する。

40

【0141】

本発明は、さらに、哺乳類の A_{2b} 関連疾患を治療する方法であって、前記哺乳類の前記疾患が治療されるように、治療の有効量の本発明の化合物を前記哺乳類に投与することによって、哺乳類の A_{2b} 関連疾患を治療する方法に関する。

【0142】

本発明は、 A_{2b} 関連疾患を治療するための包装された薬学的組成物にも関する。前記包装された薬学的組成物は、少なくとも1つの治療の有効量の本発明の化合物を入れた容器と、 A_{2b} 関連疾患を治療するために前記化合物を使用するための指示書とを含んでいる。

50

【0143】

本発明の化合物は、有利には、選択的な A_{2b} 受容体アンタゴニストであり得る。

【0144】

特に好ましい実施形態では、前記化合物は、例えば、エステラーゼで触媒される加水分解によってインビボで活性な薬物へと代謝され得る水溶性プロドラッグである。

【0145】

さらに別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物（例えば、好ましくは、アデノシン受容体アンタゴニスト）を前記細胞に接触させることによって、細胞中のアデノシン受容体（例えば、 A_{2b} ）の活性を阻害する方法に関する。

【0146】

本発明は、本発明の化合物を含む薬学的組成物にも関する。好ましくは、前記薬学的調製物は、眼用製剤（例えば、眼周囲、眼球後、又は眼内注射用製剤、全身性製剤、又は手術用灌流液）である。

【0147】

本発明は、哺乳類の A_{2b} 関連疾患を治療する方法に関する。本方法は、前記哺乳類の A_{2b} 関連疾患が治療がされるように、下記に記されている治療的有効量の本発明の化合物を、前記哺乳類に投与することを含む。

【0148】

「 A_{2b} 関連疾患の治療」という語には、少なくとも1つの症候又は疾患の影響を本発明の化合物により顕著に減退させることを含んだ治療を意味する。典型的には、宿主内でのアデノシンの増加がこのような疾患に伴い、宿主は、じんましん、強皮症関節炎、アレルギー性鼻炎、喘息、炎症性腸疾患、高血圧、糖尿病性網膜症や未熟児網膜症を含む生理的な症候を経験することが多いが、これらに限定されるものではない（例えば、C. E.

Muller and B. Stein “Adenosine Receptor Antagonists: Structures and Potential Therapeutic Applications,” Current Pharmaceutical Design, 2:501 (1996)、C. E. Muller “ A_1 -Adenosine Receptor Antagonists,” Exp. Opin. Ther. Patents 7 (5):419 (1997)、及び I.

Feoktistove, R. Polosa, S. T. Holgate and I. Biaggioni “Adenosine A_{2B} receptors: a novel therapeutic target in asthma?” TIPS 19; 148 (1998)）。前記効果には、発熱、息切れ、吐き気、下痢、脱力感、頭痛、最悪の場合には死亡等の症候が伴うことが多いが、これらに限定されるものではない。1つの実施形態では、前記疾患には、細胞中のカルシウム濃度及び／又はPLC（ホスホリパーゼC）の活性化がモジュレートされるように、アデノシン受容体（例えば、 A_1 、 A_{2a} 、 A_{2b} 、 A_3 等）の刺激によって媒介される病状が含まれる。好ましい実施形態では、前記疾患にはアデノシン受容体に関連しており、例えば、本発明の化合物はアンタゴニストとして作用する。本発明の化合物によって治療できる適切な反応性状態の例は、例えば、中枢神経系（CNS）効果、心血管効果、腎臓効果、呼吸器効果、免疫学的効果、胃腸効果、及び代謝効果を含む生物学的効果を媒介するアデノシン受容体サブタイプである。

患者中のアデノシンの相対量によっては、以下に列記した効果が付随する場合がある。すなわち、アデノシンレベルが増大すると、一定の効果、例えば、望ましくない生理的応答、例えば、喘息発作を誘発することがある。

【0149】

免疫学的効果には、肥満細胞の脱顆粒（ A_{2b} ）が含まれる。アンタゴニストの治療用途には、アレルギー性及び非アレルギー性炎症、例えば、ヒスタミンその他の炎症媒介物質の放出が含まれる。

【0150】

胃腸効果には、結腸、腸管、及び下痢性疾患、例えば、腸の炎症に伴う下痢性疾患（A

10

20

30

40

50

A_{2b} ）が含まれる。

【0151】

「病状」という用語には、望ましくないレベルのアデノシン、アデニリルシクラーゼ活性、アデノシン受容体の異常な刺激及び／又はcAMPの増加に伴う生理活性の増加によって引き起こされる症状又はこれらに伴う症状が含まれるものとする。ある実施形態では、前記病状は、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、気管支炎、腎疾患、胃腸疾患、又は眼疾患である。さらなる例には、慢性気管支炎及び嚢胞性線維症が含まれる。炎症性疾患の適切な例には、非リンパ球性白血病、心筋虚血、狭心症、梗塞、脳血管虚血、間欠性跛行、末梢血行障害（critical limb ischemia）、静脈性高血圧、静脈瘤、静脈性潰瘍、及び動脈硬化が含まれる。再灌流状態の異常には、例えば、再建外科、血栓溶解療法、又は血管形成術等のあらゆる術後の外傷が含まれる。

10

【0152】

本発明は、本発明の化合物のうち1つとプロスタグランジンアゴニスト、 $\beta 2$ アゴニスト、又はムスカリン性アンタゴニストとを備えた、緑内障の併用療法も提供する。

【0153】

「 A_{2b} 関連疾患を治療する」又は「 A_{2b} 関連疾病を治療する」という語には、哺乳類中の生理的症候が顕著に減退し又は最小化され得るような、上述の病状又は症状の変化が含まれるものとする。この語には、アデノシンの量の異常を伴う生理的症候又は効果を調節し、抑制し、又は阻害することも含まれる。ある好ましい実施形態では、病状又は症状の調節は、前記病状又は症状が根絶されるように行われる。別の好ましい実施形態では、異常なレベルのアデノシン受容体活性は調節されるが、他の生理システム及びパラメータは影響を受けないように、前記調節は選択的に行われる。

20

【0154】

以下に記載されている「治療の有効量」の本発明の化合物という語は、哺乳類内で所期の役割（例えば、哺乳類の A_{2b} 関連疾患又は病状を治療する）を果たすのに必要な又は十分な治療用化合物の量を意味する。治療用化合物の有効量は、哺乳類中に既に存在する原因因子の量、前記哺乳類の年齢、性別、及び体重、並びに本発明の治療用化合物が前記哺乳類の A_{2b} 関連疾患に作用を及ぼす能力等の要因に応じて変動し得る。当業者であれば、上述の要因を調べ、過度の実験を行わずに前記治療用化合物の有効量を決定できるであろう。インビトロ又はインビボアッセイを用いて、以下に記載されている治療用化合物の「有効量」を決定することも可能である。当業者であれば、上述したアッセイで又は治療的処置として使用するための前記治療用化合物の適切な量を選択できるであろう。

30

【0155】

治療の有効量は、治療される A_{2b} 関連疾患に伴う少なくとも1つの症候又は効果を、未処置の患者に比べて少なくとも約20%（より好ましくは少なくとも約40%、さらに好ましくは少なくとも約60%、さらに好ましくは少なくとも約80%）減退させることが好ましい。このような症候及び／又は効果の減退を測定するためのアッセイは、当業者であれば設計することができる。このようなパラメータを測定できる本分野で認知された任意のアッセイも、本発明の一部に含まれるものとする。例えば、喘息が治療すべき状態であれば、本分野で認知された技術を用いて、患者の肺から排出される空気の容量を治療の前後に測定し、容量の増加を測定することができる。同様に、炎症が治療すべき状態であれば、炎症を起こしている面積の減少を測定するために、本分野で認知された技術を用いて、炎症を起こしている面積を治療の前後に測定することができる。

40

【0156】

「細胞」という用語には、原核細胞と真核細胞の両方が含まれる。

【0157】

「動物」という用語には、アデノシン受容体を有する全ての生物が含まれる。動物の例には、酵母、哺乳類、爬虫類、及び鳥類が含まれる。「動物」には、トランスジェニック動物も含まれる。

50

【0158】

「哺乳類」という用語は、本分野において認知されており、動物、より好ましくは、温血動物、最も好ましくは、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、及びヒトを含むものとする。 A_{2b} 関連疾患反応性の状態、炎症、気腫、喘息、中枢神経系症状、又は急性呼吸窮迫症候群となり得る哺乳類は、例えば、本発明の一部に含まれる。

【0159】

別の側面では、本発明は、哺乳類中のアデノシン受容体をモジュレートする方法であって、前記哺乳類中で前記アデノシン受容体のモジュレーションが起こるように、治療的有效量の本発明の化合物を前記哺乳類に投与することによって、哺乳類中のアデノシン受容体をモジュレートする方法にも関する。適切なアデノシン受容体には、 A_1 、 A_2 、又は A_3 のファミリーが含まれる。好ましい実施形態では、前記化合物は、アデノシン受容体アンタゴニストである。

10

【0160】

「アデノシン受容体をモジュレートする」という語は、ある化合物がアデノシン受容体と相互作用して、アデノシン受容体と関連し又はアデノシン受容体のモジュレーションから生じるその後のカスケード効果と関連する生理活性の増加、減少、又は異常を引き起こす場合を含むものとする。アデノシン受容体と関連する生理活性には、鎮静の誘導、血管拡張、心拍数と心臓収縮能の抑制、血小板凝集の阻害、糖新生の刺激、脂質分解の阻害、カリウムチャネルの開口、カルシウムチャネルの流動減少等が含まれる。

20

【0161】

「モジュレートする」、「モジュレートしている」、「モジュレーション」という用語は、例えば、本発明の治療法において、アデノシン受容体の異常な刺激に伴って生じる、望ましくない生理活性の増加を抑制し、消滅させ、又は阻害することを含むものとする。別の実施形態では、「モジュレートする」という用語には、拮抗効果、例えば、アデノシン受容体の過剰刺激によって生じるアレルギー及びアレルギー性炎症の媒介物質の活性又は産生を減退させることが含まれる。例えば、本発明の治療用デアザプリンは、アデノシン受容体と相互作用して、例えば、アデニレートシクラーゼ活性を阻害することができる。

【0162】

「異常なアデノシン受容体活性を特徴とする症状」という語には、アデノシン受容体の異常な刺激に関連する疾病、疾患、又は症状が含まれるものとし、ここで、前記受容体の刺激は、前記疾病、疾患、又は症状と直接又は間接に関連する一連の生化学的及び／又は生理的現象を引き起こす。かかるアデノシン受容体の刺激は、前記疾病、疾患、又は症状の唯一の原因である必要はなく、治療すべき前記疾病、疾患、又は症状と関連するのが通例である前記症候の一部を引き起こせば足りる。受容体の異常な刺激は、唯一の要因であってもよいし、少なくとも1つのその他の因子が治療される状態に関与してもよい。症状の例には、上述した病状、及びアデノシン受容体活性の存在によって生じる症候が含まれる。

30

【0163】

「異常なアデノシン受容体活性を特徴とする症状を治療する」、又は異常なアデノシン受容体活性を特徴とする症状の治療」という語には、前記症状に通例関連する少なくとも1つの症候を緩和又は減退させることが含まれるものとする。前記治療には、2以上の症候を緩和又は減退させることも含まれる。好ましくは、前記治療は、前記症状に関連する症候を治癒する（例えば、実質的に消滅させる）。

40

【0164】

本発明は、さらに、本発明の化合物を細胞に接触させることによって、前記細胞中のアデノシン受容体（例えば、 A_{2b} アデノシン受容体）の活性を阻害する方法に関する。好ましくは、前記化合物は、前記受容体のアンタゴニストである。

【0165】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬学

50

的組成物に関する。

【0166】

本発明は、 A_{2b} 関連疾患が治療されるように、治療的有効量の本発明の化合物を哺乳類に投与することによって、動物の A_{2b} 関連疾患を治療する方法にも関する。有利には、前記病状は、アデノシンによって媒介される疾患であり得る。好ましい病状の例には、中枢神経系疾患、心血管疾患、腎疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、胃腸疾患、眼疾患、及び呼吸器系疾患が含まれる。

【0167】

「アルキル」という用語は、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、及びシクロアルキル置換されたアルキル基等の飽和脂肪族基を表す。好ましい実施形態では、直鎖又は分枝鎖アルキルは、その骨格中に30以下（例えば、直鎖の場合 $C_1 - C_{30}$ 、分枝鎖の場合 $C_3 - C_{30}$ ）、より好ましくは20以下の炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは、その環構造中に4-10個の炭素原子、より好ましくは、環構造中に5、6、又は7個の炭素を有する。

【0168】

「置換されたアルキル」という用語は、炭化水素骨格の1以上の炭素上に存在する水素を置換する置換基を有するアルキル部分を意味する。このような置換基には、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホナト、ホスヒナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、複素環、アルキルアリール、又は芳香族若しくは複素環式芳香族部分が含まれ得る。適切な場合には、炭化水素鎖上の置換された部分自体を置換できることも、当業者であれば理解できるであろう。シクロアルキルは、例えば、上記置換基によってさらに置換することができる。「アルキルアリール」部分とは、アリールで置換されたアルキル（例えば、フェニルメチル（ベンジル））である。「アルキル」という用語には、上記アルキルと同様の長さで且つ置換を有することもあるが、それぞれ、少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含有する不飽和脂肪族基も含まれる。

【0169】

本明細書で使用する「アリール」という用語は、0乃至4個のヘテロ原子を含むことがある5員環及び6員環の単環式芳香族基、例えば、ベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジン等を含むアリール基を意味する。アリール基には、ナフチル、キノリル、インドリル等の多環式縮合芳香族基も含まれる。環構造中にヘテロ原子を有するアリール基は、「アリール複素環」、「複素アリール」、又は「複素芳香族」と称されることもある。前記芳香族環は、上記のような置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスヒナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、複素環

、アルキルアリール、又は芳香族若しくは複素環式芳香族部分によって、環上の1以上の位置を置換することができる。アリール基は、芳香族でない脂環式又は複素環式の環と縮合し又は架橋されて、多環（例えば、テトラリン）を形成してもよい。

【0170】

「アルケニル」及び「アルキニル」という用語は、上記アルキルと同様の長さで且つ置換を有することもあるが、それぞれ、少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含有する不飽和脂肪族基を表す。例えば、本発明では、シアノ及びプロパルギル基が想定される。

【0171】

炭素の数について特に断りがなければ、本明細書で使用される「低級アルキル」とは、1乃至10個、より好ましくは1乃至6個、さらに好ましくは1乃至3個の炭素原子をその骨格構造中に有する、上述したようなアルキル基を意味する。同様に、「低級アルケニル」及び「低級アルキニル」も、類似の長さの鎖を有する。

【0172】

「アルコキシアルキル」、「ポリアミノアルキル」、及び「チオアルコキシアルキル」という用語は、酸素、窒素、又は硫黄原子をさらに含み、炭化水素骨格の炭素が1以上置換された（例えば、酸素、窒素、又は硫黄原子）上述のアルキル基を表す。

【0173】

「多環」又は「多環基 (polycyclic radical)」という用語は、その中に存在する2以上の原子が2つの隣接する環に共通している、2環式以上の環を有する基（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、及び／又は複素環）を表し、例えば、環は「縮合環」である。隣接していない原子を通じて連結されている環は、「架橋された」環と呼ばれる。多環の各環は、上記のような置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスヒナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、複素環、アルキル、アルキルアリール、又は芳香族若しくは複素環式芳香族部分によって置換することができる。

【0174】

本明細書で使用する「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素を除く任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、及びリンである。

【0175】

本明細書で使用する「複素環」又は「複素環系」という用語は、飽和された又は部分的に不飽和である安定な5、6、若しくは7員環の単環又は7、8、9、10、若しくは11員環の二環式複素環を意味するものとする。

【0176】

「炭素環式」又は「複素環式」という用語には、スピロ化合物（2つの環が1つの原子を共有し、共有される原子が炭素又はヘテロ原子であり得る二環式化合物を指す）がさらに含まれる。

【0177】

「アミノ酸」という用語には、タンパク質中に見出されるグリシン、アラニン、バリン、システイン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、メチオニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、アスパラギン、リジン、アルギニン、プロリン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、及びトリプトファン等の天然に存在するアミノ酸及び天然に存在しないアミノ酸が含まれる。アミノ酸類縁体には、延長若しくは短縮され

10

20

30

40

50

た側鎖又は適切な官能基を有する変異型側鎖を有するアミノ酸が含まれる。アミノ酸の構造が立体異性の形態を採り得る場合、アミノ酸には、アミノ酸のD立体異性体とL立体異性体が含まれる。「ジペプチド」という用語には、互いに連結された2以上のアミノ酸が含まれる。ジペプチドは、ペプチド結合を介して連結された2つのアミノ酸であることが好ましい。特に好ましいジペプチドには、例えば、アラニン-アラニン及びグリシン-アラニンが含まれる。

【0178】

本発明の前記化合物の中には、構造中に不斉炭素原子を含むものがあり、このため、ラセミ化合物及びラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマーの混合物及び個別のジアステレオマーとして存在することに留意しなければならない。これらの化合物のこのような異性体形態は全て、本発明に明示的に含まれる。各不斉炭素は、R又はS立体配置をとり得る。従って、特に明記されていなければ、このような不斉性から生じる異性体（例えば、全ての鏡像異性体及びジアステレオマー）は本発明の範囲に属することを理解しなければならない。このような異性体は、古典的な分離技術や立体化学的に制御した合成によって、実質的に純粋な形態で取得することができる。

10

【0179】

本発明は、さらに、哺乳類のA₂B₂関連疾患を治療するための薬学的組成物に関する。該薬学的組成物は、治療の有効量の本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを含む。以下に記載されている化合物は全て、治療的処置のために加えられていることを理解しなければならない。さらに、本発明の化合物は、単独で使用することも可能であり、又は本発明の他の化合物と組み合わせて、若しくは、例えば抗生物質、抗炎症剤、若しくは抗癌剤等のさらなる治療用化合物と組み合わせて使用することも可能であることを理解しなければならない。

20

【0180】

「抗生物質」という用語は、本分野において周知であり、微生物を増殖させることによって製造される物質やそれらの合成誘導体であって、病原体の増殖を阻止又は阻害し、病原体に対して選択的に毒性を示すが、感染した宿主患者に対しては最小限の有害な効果をもたらすか又は全く有害な効果をもたらさない物質が含まれるものとする。抗生物質の適切な例には、アミノグリコシド系、セファロスポリン系、クロラムフェニコール系、フシジン酸、マクロライド系、ペニシリン系、ポリミキシン系、テトラサイクリン系、及びストレプトマイシン系の主要なクラスが含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

【0181】

「抗炎症剤」という用語は、本分野において周知であり、炎症の原因因子と直接拮抗することなく、身体の機構に作用するグルココルチコイド類、アスピリン、イブプロフェン、NSAIDs等の物質を含むものとする。

【0182】

「抗癌剤」という用語には、本分野において周知であり、好ましくは、他の生理機能に悪影響を与えずに、がん細胞の増殖を減少させ、根絶し、又は抑制する因子が含まれるものとする。代表的な例には、シスプラチンとシクロホスファミドが含まれる。

【0183】

本明細書で使用する「癌」という用語は、正常な調節の喪失というその特有の形質によって、増殖の未制御、分化の欠如、局所組織に侵入し転移する能力がもたらされる細胞の悪性病変を意味するものとする。細胞に悪性病変が存在することは、多くの場合、腫瘍の存在が指標となる。局所組織への侵入は、正常な組織に対して局所腫瘍が圧力を加える（これによって、炎症が引き起こされ得る）ことによって起こることがあり、あるいは、酵素的な破壊をもたらす物質を腫瘍が生産することがある。

40

【0184】

本発明の化合物を薬剤としてヒトや哺乳類に投与するときには、そのまま与えてもよいし、又は、例えば0.1乃至99.5%（より好ましくは、0.5乃至90%）の活性成分を薬学的に許容される担体とともに含有する薬学的組成物として与えもよい。

50

【0185】

本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」という用語は、液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、又は封入物質等の薬学的に許容される物質、組成物、又はビヒクルであって、所期の機能を発揮することができるように、本発明の化合物を患者の中に又は患者に運搬又は輸送することに関わっている物質、組成物、又はビヒクルを意味する。典型的には、このような化合物は、ある臓器すなわち身体の一部から別の臓器すなわち身体の一部へ運搬又は輸送される。各担体は、製剤の他の成分と適合的 (compatible) であり且つ患者に有害でないという意味で、「許容される (acceptable)」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として利用できる物質の例には、ラクトース、グルコース、スクロース等の糖、トウモロコシのデンプンやジャガイモのデンプン等のデンプン、セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース等のセルロースの誘導体、粉末化したトラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、カカオバターやサポジトリワックス等の賦形剤、ピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、ごま油、オリーブ油、トウモロコシ油、大豆油等の油、プロピレングリコール等のグリコール、グリセリン、ソルビトール、マニトール、及びポリエチレングリコール等のポリオール、オレイン酸エチルやラウリル酸エチル等のエステル、寒天、水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウム等の緩衝剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張の生理食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝溶液、薬学的製剤中に用いられる毒性のないその他の適合的物質等が含まれる。

10

【0186】

上述のように、本化合物のうち幾つかの実施形態では、アミノ又はアルキルアミノ等の塩基性官能基を含有することができ、このため、薬学的に許容される酸とともに薬学的に許容される塩を形成することが可能である。この点に関して、「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的無毒性である無機及び有機酸付加塩を表す。これらの塩は、本発明の化合物の最終単離及び精製の間にインシチュ (in situ) で調製することもできるし、あるいは、遊離塩基型の精製された本発明の化合物を適切な有機又は無機酸と別個に反応させ、形成された塩を単離することによって調製することもできる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリル酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩 (naphthylate)、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩等が含まれる。(例えば、Berge et al., (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19)。

20

30

【0187】

別の事例では、本発明の前記化合物は、1以上の酸性官能基を含有してもよく、このため、薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成することが可能である。これらの例において、「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的無毒性である無機及び有機塩基付加塩を表す。同様に、これらの塩は、前記化合物の最終単離及び精製の間にインシチュで調製することもできるし、あるいは、遊離酸型の精製された前記化合物を、薬学的に許容される金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩、又は重炭酸塩、アンモニア、又は薬学的に許容される有機第一級アミン、第二級アミン、若しくは第三級アミンなどの適切な塩基と別個に反応させることによって調製することもできる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム塩等が含まれる。塩基付加塩の形成に有用である代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等が含まれる。

40

【0188】

「薬学的に許容されるエステル」という用語は、本発明の化合物の比較的無毒性であるエステル化された産物を表す。これらのエステルは、前記化合物の最終単離及び精製の間

50

にインシチュ (in situ) で調製することもできるし、あるいは、遊離酸型又は水酸基の精製された化合物を、適切なエステル化剤と別個に反応させることによって調製することもできる。カルボン酸は、触媒の存在下でアルコールと処理することによって、エステルに転換することができる。水酸基を含有する誘導体は、ハロゲン化アルカノイル等のエステル化剤を用いた処理によって、エステルに転換することができる。さらに、本用語には、生理的条件下で溶媒和することができる低級炭化水素基（例えば、アルキルエステル、メチル、エチル、及びプロピルエステル）が含まれるものとする（例えば、B e r g e e t a l . , 上記参照）。

【0189】

本発明は、さらに、インビボで、本発明の治療用化合物に転換されるプロドラッグの使用を想定している（例えば、R. B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Chapter 8参照）。このようなプロドラッグは、前記治療用化合物の生体分布を変化させ（例えば、プロテアーゼの反応部位に通常進入しない化合物の進入を可能とするために）又は薬物動態を変化させるために使用することができる。例えば、カルボン酸基は、例えばメチル基又はエチル基とエステル化させて、エステルを得ることができる。エステルを患者に投与すると、酵素的又は非酵素的に、還元又は加水分解によりエステルが切断されて、陰イオン基が生じる。切断されて中間化合物を生じ、続いて分解により活性化化合物を与える部分（例えば、アシロキシメチルエステル）により、陰イオン基をエステル化することができる。別の実施形態では、前記プロドラッグは、還元型の硫酸塩又はスルホン酸塩（例えば、チオール）であり、これは、インビボで酸化されて治療用化合物となる。さらに、陰イオン部分はエステル化されて、インビボで能動的に輸送される基又は標的臓器によって選択的に取り込まれる基になることができる。以下で担体部分について記載されているように、エステルは、前記治療用部分を特定の反応部位に特異的に誘導することが可能となるように選択することができる。

【0190】

湿潤剤、乳化剤、ラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤の他、着色剤、離型剤 (release agent)、コーティング剤、甘味料、香料、香料、防腐剤、抗酸化剤を前記組成物中に加えてもよい。

【0191】

薬学的に許容される抗酸化剤の例には、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の水溶性抗酸化剤、パルミチル酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロール等の油溶性抗酸化剤、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等の金属キレート剤が含まれる。

【0192】

本発明の製剤には、経口、経鼻、局所、経皮、口腔、舌下、直腸、膣、及び／又は非経口投与に適した製剤が含まれる。前記製剤は、単位投薬形態として与えることが便利である場合があり、薬学の分野において周知である任意の方法によって調製することができる。単一の投薬形態を製造するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、一般的には、治療効果をもたらす前記化合物の量であろう。一般的に、100%のうち、この量は、活性成分の約1%乃至約99%、好ましくは約5%乃至約70%、最も好ましくは約10%乃至約30%の範囲であろう。

【0193】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、本発明の化合物を前記担体、及び、必要に応じて1以上の副成分と会合 (association) させる工程を含む。一般には、本発明の化合物を液状担体、若しくは細分した固体担体、又は両者と均一且つ十分に会合させた後に、必要であれば、生成物を成形することによって、前記製剤を調製する。

【0194】

経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル、カシェ剤、丸薬、錠剤、トローチ剤（味付きの基剤、通常は、スクロースとアカシア又はトラガカントを用いる）、粉末、顆粒の形態とし、又は水性若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液として、又は水中油若しくは油中水液体エマルジョンとして、又はエリキシル剤若しくはシロップとして、又はトローチとして（ゼラチンとグリセリン、又はスクロースとアカシア等の不活性な基剤を用いる）、及び／又はうがい液等とすることができ、それぞれ、所定量の本発明の化合物を活性成分として含有する。本発明の化合物は、大型丸剤、舐剤、又はペーストとして投与することもできる。

【0195】

経口投与用の本発明の固形剤形（カプセル、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒等）では、前記活性成分は、クエン酸ナトリウム又は第二リン酸カルシウム等の1以上の薬学的に許容される担体、及び／又は、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／又はケイ酸等の充填剤若しくは増量剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／又はアカシア等の結合剤、グリセロール等の保湿剤、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム等の崩壊剤、パラフィン等の溶解遅延剤、第4級アンモニウム化合物等の吸収加速剤、例えば、アセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール等の湿潤剤、カオリン及びベントナイト粘土等の吸収剤、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物等の潤滑剤、並びに着色剤のうち任意のものと混合される。カプセル、錠剤、及び丸薬の場合には、前記薬学的組成物は、緩衝剤を含んでもよい。同種の固体組成物は、ラクトース又は乳糖（m i l k s u g a r）や高分子量のポリエチレングリコール等の賦形剤を用いて、軟ゼラチンカプセルや硬ゼラチンカプセル中の充填剤として利用することもできる。

【0196】

錠剤は、必要に応じて1以上の副成分を用いて、圧縮又は成形によって製造することができる。圧縮された錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性な希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、グリコール酸ナトリウムデンプン又は架橋されたカルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤又は分散剤を用いて調製することができる。成形された錠剤は、適切な機械の中で、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末状の前記化合物の混合物を成形することによって作製することができる。

【0197】

錠剤その他の固形剤形（糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒等）の本発明の薬学的組成物には、必要に応じて、刻み目を入れるか、又は製薬の分野で周知の腸溶コーティング及びその他のコーティング等のコーティングと殻（s h e l l）を用いて調製してもよい。それらは、例えば、所望の放出特性を与える様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、その他のポリマーマトリックス、リポソーム及び／又は小球体を用いて、その中に存在する活性成分がゆっくり又は制御放出されるように調合してもよい。それらは、例えば、細菌を捕獲するフィルター中をろ過することにより、又は滅菌水中に溶かすことができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を加えることによって、又は使用直前に他の滅菌注射可能溶媒を加えることによって滅菌してもよい。これらの組成物は、必要に応じて、不透明化剤（o p a c i f y i n g a g e n t）を含有することもでき、必要に応じて、遅発式に、胃腸管の一部に前記活性成分のみを又は前記活性成分を優先的に放出する組成物であり得る。使用可能な包埋組成物の例には、ポリマー物質やワックスが含まれる。前記活性成分は、それが適切な場合には、上記した賦形剤を1以上有するマイクロカプセル化形態とすることもできる。

【0198】

本発明の化合物を経口投与するための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン

、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が含まれる。前記活性成分に加えて、前記液体剤形は、例えば、水又はその他の溶媒等、本分野で一般的に使用される不活性な希釈剤、可溶化剤及びエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、オイル（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにこれらの混合物等の乳化剤を含有することができる。

【0199】

不活性な希釈剤に加え、前記経口組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、着色料、着色剤、香料及び防腐剤等の佐剤を含むこともできる。

10

【0200】

前記活性化合物に加えて、懸濁液は、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、並びにこれらの混合物等の懸濁剤を含有してもよい。

【0201】

直腸又は腔投与用の本発明の薬学的組成物の製剤は、座剤として与えることができ、これは、一以上の本発明の化合物を、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、サポジトリーワックス又はサリチル酸塩を含む一以上の適切な非刺激性賦形剤又は担体と混合することによって調製することができ、室温では固体であるが、体温では液体となるので、直腸又は腔腔内で溶けて、活性な化合物を放出する。

20

【0202】

腔への投与に適した本発明の製剤には、本分野において適切であることが知られたこのような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又はスプレー製剤も含まれる。

【0203】

本発明の化合物を局所又は経皮投与するための剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、吸入剤が含まれる。前記活性な化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び任意の防腐剤、緩衝剤、又は必要とされる場合があるには噴射剤と混合することができる。

30

【0204】

軟膏、ペースト、クリーム、及びゲルは、本発明の活性な化合物に加えて、動物や植物脂肪、オイル、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、酸化亜鉛、又はそれらの混合物等の賦形剤を含有することができる。

【0205】

粉末及びスプレーは、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物等の賦形剤を含有することができる。スプレーは、さらに、クロロフルオロ炭化水素や揮発性非置換炭化水素（ブタンやプロパン等）等の常用噴射剤を含有することもできる。

40

【0206】

経皮パッチには、本発明の化合物を制御しながら身体に送達できるというさらなる利点がある。このような剤形は、適切な溶媒中に前記化合物を溶解又は分配させることによって作製することができる。皮膚内部への前記化合物の浸透を増加させるために、吸収増強剤を使用することもできる。このような浸透の速度は、速度調節膜を与えることによって、又はポリマーマトリックス若しくはゲル中に活性な前記化合物を分散させることによって調節することができる。

【0207】

眼用製剤、眼用軟膏、粉末、溶液等も、本発明の範囲に属するものとして想定されてい

50

る。好ましくは、前記薬学的調製物は、眼用製剤である（例えば、眼周囲、眼球後、若しくは眼球内注射製剤、全身性製剤、又は手術用灌流液）。

【0208】

本発明の眼用製剤は、1以上の本発明の化合物と薬学的に許容されるビヒクルとを含むことができる。様々なタイプのビヒクルを使用することができる。ビヒクルは、一般的には、本質的に水性であろう。製剤の種類に応じて、また、罹病した眼に1乃至2滴の溶液を滴下させて、かかる組成物を患者が容易に投与できるため、一般には、水溶液が好ましい。しかし、本発明のデアザプリンは、懸濁液、粘性若しくは半粘性ゲル又はその他のタイプの固形若しくは半固形組成物等、これ以外のタイプの組成物中にも容易に取り込ませることができる。本発明の眼用組成物は、緩衝液、防腐剤、補助溶媒（co-solvent）、粘性増加剤（viscosity building agent）等のその他の様々な成分を含むこともできる。

10

【0209】

保存条件下でのpHの変動を防ぐために、適切な緩衝系（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、又はホウ酸ナトリウム）を加えてもよい。

【0210】

眼用製品は、複数回分をパッケージングするのが通例である。このため、使用時の微生物汚染を防ぐために、防腐剤が必要とされる。適切な防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、ポリクォータニウム-1、又は当業者

20

者に公知であるその他の物質などがある。このような防腐剤は、典型的には、0.001乃至1.0重量/体積%（「%w/v」）のレベルで用いられる。

【0211】

本発明の化合物が、眼内手術処置の間に投与される場合（眼球後又は眼周囲注入、及び眼内灌流又は注入などによる）には、平衡塩類灌流溶液をビヒクルとして使用することが最も好ましい。BSS（登録商標）Sterile Irrigating Solution及びBSS Plus（登録商標）Sterile Intraocular Irrigating Solution（Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas, USA）は、生理的に平衡化された眼内灌流溶液の例である。後者のタイプの溶液は、米国特許第4,550,022号（Garabedian, et al.）に記載されており、その内容全体を、本明細書の一部として本願に援用する。眼球後（retrobulbar）及び眼周囲（periocular）注入は、当業者に公知であり、例えば、「Ophthalmic Surgery: Principles of Practice, Ed., G. L. Spaeth, W. B. Sanders Co., Philadelphia, Pa., U. S. A., pages 85-87（1990）」等の多数の文献に記載されている。

30

【0212】

上記のように、細胞レベルで網膜及び視神経頭組織の損傷を予防し又は減少させるために本発明の化合物を用いることは、本発明の実施形態の1つとして特に重要な側面である。治療可能と考えられる眼の症状には、網膜症、虚血性再灌流傷害等の眼組織への傷害に伴う損傷が含まれるが、これらに限定されるものではない。前記化合物は、一時的な症状の急性治療に用いてもよいし、あるいは、特に変性疾患の症例において慢性的に投与してもよい。前記化合物は、特に、眼の手術若しくは非侵襲的な眼の処置、又はその他の種類の手術に先立って、予防的に用いることもできる。

40

【0213】

非経口投与に適した本発明の薬学的組成物は、本発明の1以上の化合物とともに、薬学的に許容される1以上の滅菌の等張水溶液若しくは非水溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン、又は使用直前に滅菌の注射剤溶液若しくは分散液に戻すことができる滅菌粉末を含み、これは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、前記製剤を対象レシピエントの血液と等張にする溶質、又は懸濁剤若しくは濃縮剤を含有してもよい。

50

【0214】

本発明の薬学的組成物中に用いることができる適切な水性及び非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、及びこれらの適切な混合物、オリーブ油等の植物油、並びにオレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルが含まれる。例えば、レシチン等のコーティング剤を用いることによって、分散液の場合に必要な粒子サイズを維持することによって、また界面活性剤を用いることによって、適切な流動性を維持することができる。

【0215】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤等の佐剤を含有してもよい。様々な抗菌物質及び抗真菌物質、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸等を含めることによって、微生物の働きを抑えることが可能となるであろう。前記組成物中に糖、塩化ナトリウム等の等張剤を加えることも望ましいであろう。さらに、モノステアリン酸アルミニウムやゼラチン等の吸収を遅らせる物質を加えることによって、注射可能な薬剤の形態の吸収を延ばすことが可能となるであろう。

10

【0216】

ある種のケースでは、薬物の効果を持続させるために、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水への溶解度が低い結晶性物質又は非結晶性物質の液体懸濁物を用いることによって達成することができる。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度は結晶のサイズと結晶構造の型に依存することになる。あるいは、非経口的に投与される薬物形態の吸収は、油ビヒクル中に前記薬物を溶解又は懸濁させることによって遅らせることができる。

20

【0217】

注射用持効性製剤は、ポリラクチド-ポリグリコリド等の生分解性ポリマー中で前記化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。ポリマーに対する薬物の比率、用いるポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を調節することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）とポリ（無水物）が含まれる。注射用持効性製剤は、身体組織に適合的なリポソーム又はマイクロエマルジョン中に薬物を閉じ込めることによって調製される。

【0218】

本発明の調製物は、経口、非経口、局所、又は直腸から与えることができる。本発明の調製物は、もちろん、各投与経路に適した形態によって与えられる。例えば、本発明の調製物は、錠剤又はカプセルの形態で、注射、吸入、目薬、軟膏、坐剤等によって、注射、注入、又は吸入による投与、ローション又は軟膏により局所に、坐剤により直腸に投与される。経口投与が好ましい。

30

【0219】

本明細書で用いられる「非経口投与」及び「非経口的に投与される」という用語は、経腸及び局所投与以外の投与様式（通常、注射による）を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、鞘内、関節包内（intracapsular）、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、胸骨下注射及び注入が含まれるが、これらに限定されるものではない。

40

【0220】

本明細書で使用する「全身投与」、「全身に投与する」、「末梢投与」、「末梢に投与する」という用語は、化合物、薬物、その他の物質（中枢神経系に直接入るものを除く）が、患者の身体に入り、代謝その他の類似プロセスを受けるように、化合物、薬物、その他の物質（中枢神経系に直接入るものを除く）を投与すること（例えば、皮下投与）を意味する。

【0221】

これらの化合物は、経口、経鼻（例えば、スプレーによる）、直腸、腔内、非経口、大槽内、口腔及び舌下を含む局所（粉末、軟膏、又は点滴によって）等の任意の適切な投与経路によって、治療のためにヒト及び他の動物に投与することができる。

50

【0222】

選択した投与経路にかかわらず、本発明の化合物（適切な水和物の形態で 사용할 ことができる）及び／又は本発明の薬学的組成物は、当業者に公知の慣用法によって、薬学的に許容される剤形に調合される。

【0223】

患者に対して有害でなく、特定の患者、組成、投与様式について望ましい治療反応を達するのに有効な活性成分の量を得るために、本発明の前記薬学的組成物中に存在する活性成分の実際の投薬レベルは、変動させることができる。

【0224】

選択される投薬レベルは、用いている本発明の特定の化合物、又はそのエステル、塩、又はアミドの活性、投与経路、投与時間、用いた特定の化合物の排出速度、治療期間、用いている前記化合物と併用しているその他の薬物、化合物及び／又は物質、年齢、性別、体重、症状、治療を受けている患者の一般的な健康状態と既往歴、及び医学分野で周知の同様の要因を含む様々な要因に依存するであろう。

10

【0225】

本分野における通常の知識を有する医師又は獣医師であれば、必要とされる有効量の薬学的組成物を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師又は獣医師は、所望の治療効果を達成するのに必要とされるレベルよりも低いレベルから、前記薬学的組成物中に用いる本発明の化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで、投薬量を徐々に増加させることができる。

20

【0226】

一般に、本発明の化合物の適切な一日用量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量の前記化合物であろう。このような有効用量は、一般的に、上記の要因に依存するものと思われる。一般に、本発明の化合物を患者の静脈内及び皮下に投与する量は、表記の鎮痛効果を与えるために用いる場合、kg体重・一日当たり約0.0001mg乃至約200mg、より好ましくはkg・日当たり約0.01乃至約150mg、さらに好ましくはkg・日当たり約0.2乃至約140mgの範囲であろう。

【0227】

所望であれば、活性な化合物の一日の有効投薬量は、必要に応じて単位剤形として、一日を通じて適切な間隔を置き、2、3、4、5、6以上の投薬量に分割して別々に投与してもよい。

30

【0228】

本発明の化合物を単独で投与することも可能であるが、前記化合物を薬学的組成物として投与することが好ましい。

【0229】

本発明は、哺乳類のA_{2b}関連疾患を治療する包装された薬学的組成物にも関する。この包装された薬学的組成物は、以下に記載されているように、少なくとも1つの治療的有效量の本発明の化合物を入れた容器と、前記哺乳類のA_{2b}関連疾患を治療するために前記化合物を使用するための指示書とを含んでいる。

【0230】

40

本発明の化合物は、1998年3月9日に出願され、1999年7月8日に公開されたWO99/33815号、国際出願PCT/US98/04595号に記載されている水溶性プロドラッグを含んでもよい。WO99/33815号の内容全体は、本明細書に参考文献として、明示的に取り込まれるものとする。水溶性プロドラッグは、（例えば、エステラーゼによって触媒される加水分解によって）インビボで代謝されて、活性な薬物となる。

【0231】

別の側面において、本発明は、有効量の本発明の化合物を動物に投与することによって、動物（例えば、ヒト）の眼に対する損傷を治療する方法に関する。好ましくは、前記化合物は、前記動物の細胞中に存在するA_{2b}アデノシン受容体のアンタゴニストである。

50

前記損傷は、網膜又は視神経頭に対するものであり、急性又は慢性であり得る。前記損傷は、例えば、緑内障、浮腫、虚血、低酸素、又は外傷によって生じたものであり得る。

【0232】

本発明は、さらに、本発明の化合物を細胞に接触させることによって、前記細胞中のアデノシン受容体（例えば、 A_{2b} アデノシン受容体）の活性を阻害する方法に関する。好ましくは、前記化合物は前記受容体のアンタゴニストである。

【0233】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを含有する薬学的組成物に関する。

【0234】

本発明は、さらに、動物の A_{2b} 関連性病状を治療する方法であって、前記動物の前記疾患が治療されるように、治療的有效量の本発明の化合物を前記動物に投与することによって、動物の A_{2b} 関連疾患を治療する方法に関する。有利には、前記病状は、アデノシンによって媒介される疾患であり得る。好ましい病状の例には、中枢神経系疾患、心血管疾患、腎疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、胃腸疾患、眼疾患、及び呼吸系疾患が含まれる。

【0235】

本発明は、さらに、哺乳類の A_{2b} 関連性病状（例えば、呼吸系疾患（例えば、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎）、腎疾患、胃腸疾患、及び眼疾患）を治療するための薬学的組成物に関する。本薬学的組成物は、以下に記載されている、治療的有效量の本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを含んでいる。以下に記載されている化合物は全て、治療的処置のために加えられていることを理解しなければならない。さらに、本発明の化合物は、単独で使用することも可能であり、又は本発明の他の化合物と組み合わせて、若しくは、例えば抗生物質、抗炎症剤、若しくは抗癌剤等のさらなる治療用化合物と組み合わせて使用することも可能であることを理解しなければならない。

【0236】

上記のように、細胞レベルで網膜及び視神経頭組織の損傷を予防し又は減少させるために本発明の化合物を用いることは、本発明の実施形態の特に重要な側面である。治療可能と考えられる眼症状には、網膜症、黄斑変性症、眼虚血、緑内障、および虚血性再灌流傷害、光化学傷害、眼の手術に伴う傷害等の眼組織への傷害、特に、光への曝露又は外科用機器による網膜又は視神経頭への傷害に伴う損傷が含まれるが、これらに限定されるものではない。眼の手術後に硝子体又は結膜下に注入する等、目の手術の補助剤として前記化合物を用いてもよい。前記化合物は、一時的な症状の急性治療に用いてもよいし、あるいは、特に変性疾患の症例において慢性的に投与してもよい。前記化合物は、特に、眼の手術若しくは非侵襲的な眼の処置、又はその他の種類の手術に先立って、予防的に用いることもできる。

【0237】

本発明は、以下の実施例によってさらに説明されるが、これらの実施例は、いかなる意味においてもさらなる限定を加えるものと解釈してはならない。本出願を通じて引用されている全ての参考文献、係属中の特許出願、及び公開された特許出願の内容は、背景の部に引用されているものを含み、本明細書の一部として本願に援用される。実施例を通じて用いられているモデルは容認されたモデルであり、これらのモデルで効力が実証されれば、ヒトでも効力があると予測されることを理解しなければならない。

【0238】

ここで、本発明の特徴及びその他の詳細をさらに具体的に記載し、特許請求の範囲に摘示する。本発明の具体的な実施形態は例示のために示されているものであり、本発明を限定するものではないことを理解しなければならない。本発明の主たる特徴は、本発明の範囲から逸脱することなく、様々な実施形態で 사용할ことができる。

【0239】

本発明は、以下の実験の詳細によって、さらに深く理解されるであろう。しかし、当業

10

20

30

40

50

者であれば、論述されている具体的な方法と結果は、特許請求の範囲にさらに完全に記載されている本発明の例示にすぎないことを容易に理解できるであろう。

【実験の詳細】

【0240】

一般情報

LC/MS分析は、Hewlett Packard HP110に取り付けられたGilson 215 オートサンプラー、およびGilson 819オートインジェクタを用いて行った。

【0241】

マスマススペクトルは、正電荷エレクトロスプレーイオン化を用いて、Micromass Platform II マスマススペクトロメータによって得られた。

10

【0242】

LC分析は、UV検出器を用いて、254nmにて行なわれた。試料は、溶媒B中の15～99%の溶媒Aの直線勾配を用いて10分間に渡って（方法A、非極性）、または溶媒B中の5～100%の溶媒Aの直線勾配を用いて15分間に渡って（方法B、極性）のいずれかにより、Phenomenex Luna C18(2)(5microns, 4.6×150nm) カラム上で溶離させた。溶媒Aは100%のアセトニトリル、溶媒Bは0.01%のギ酸で、これは水中での試料の保持時間になんら顕著な影響を与えないことが観測された。

【0243】

IRスペクトルは、薄いフィルムとして、拡散反射法を用いて、Perkin-Elmer Spectrum 1000 FT-IRスペクトロメータで記録された。

20

【0244】

¹HNMRおよび¹³CNMRスペクトルは、室温で、内部標準としてTMSまたは残留溶媒ピークを用いて、Varian装置（¹Hについては400MHzまたは200MHz、¹³Cについては100.6MHzまたは50.3MHz）により記録された。スペクトル線の位置または多重線は、ppm(δ)で示され、結合定数(J)は、絶対値としてヘルツで示し、ここでシグナル多重度は、次の通り簡略化する；s(1重線)、d(2重線)、t(3重線)、q(4重線)、quint(5重線)、m(多重線)、m_c(センタリングされた多重線(centered multiplet))、br(ブロード)。

【0245】

全ての融点は、Mel-Temp II 装置により決定され、訂正されていない。

30

元素分析は、Atlantic Microlab株式会社のNorcross,GAで行われた。

市販の無水溶媒およびHPLC等級の溶媒は、さらなる精製なしに用いた。

【0246】

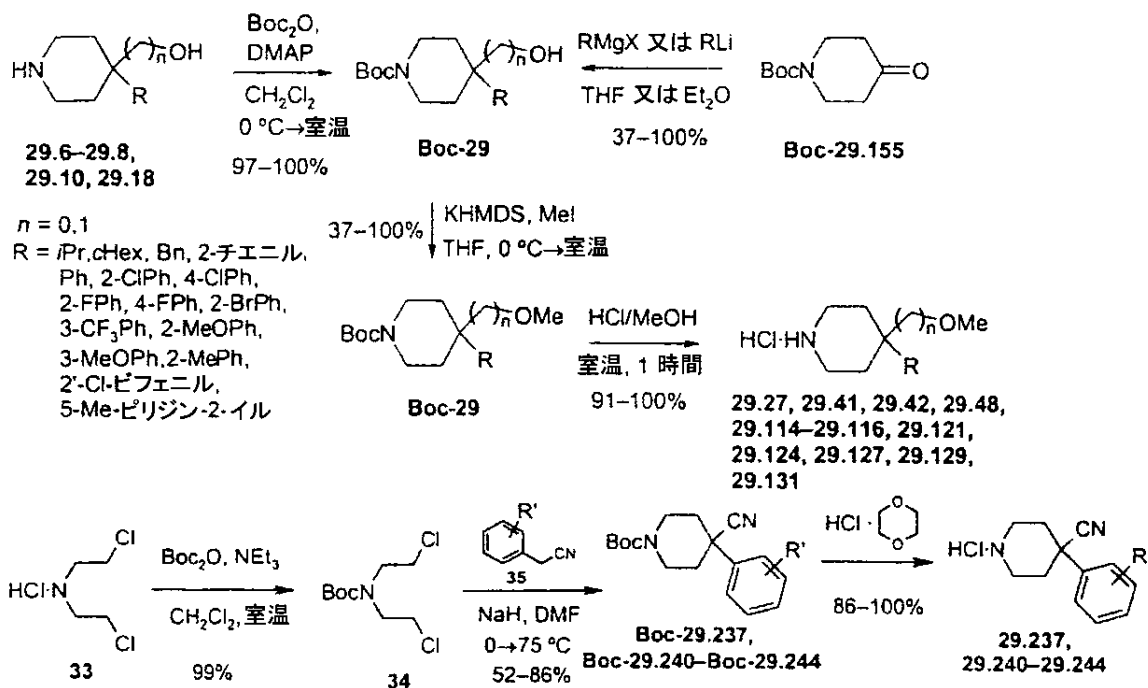
例1：市販されていない、3,3-および4,4-二置換ピペリジン29の合成
種々の4,4-二置換ピペリジン29の合成を、式1に示す。Boc-保護されたアルコールBoc-29が、市販のアミノアルコール29.6-29.8、29.10および29.18とジ-tert-ブチルジカーボネートの反応から、またはN-Boc-4-ピリドン(Boc-29.155)へのグリニャール試薬または有機リチウム試薬の添加により調製された。ヨウ化メチルおよびKHMDsを用いたメチル化は、対応するメチルエステルを与えた。HCl/MeOHを用いた脱保護により、メチルエーテルアミン塩酸塩、および（または）ある場合には、対応する1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを与えた。保護されたナイトロジェンマスタード34を用いたニトリル35のアルキル化に続いて、ジオキサン中でのHClを用いたBocの脱保護により、アミン29.237および29.240-29.244を得た。

40

【0247】

式1. 市販されていない4,4-二置換ピペリジン29の合成

【化 4 7】



10

20

【0 2 4 8】

加えて、4-アセチル-4-フェニルピペリジン29.76との標準的な反応（還元およびメチルリチウムの添加）は、それぞれ、ピペリジン29.93および29.102を与える。4-アルキル-4-フェニルピペリジン29.108、29.110、および29.128、並びに3,3-ジフェニルピペリジン（29.26）は、三塩化アルミニウムを用いた（J. Med. Chem. 1998, 41, 5320-5333参照）、またはトリフック酸を用いた（J. Org. Chem. 1999, 64, 6702-6705参照）フリーデル・クラフツ反応により、それぞれ合成した。エステル29.92、29.95および29.118は、溶媒としてアルコール、酸触媒として H_2SO_4 を用いて、酸29.85から調製された。

30

【0 2 4 9】

4-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29.43)

方法 A (I-Li 交換) : ドライアイス/アセトンで冷却した2-クロロヨードベンゼン (122 μL , 0.999 mmol) のTHF(10 mL)溶液に、nBuLi (2.5Mのヘキサン溶液, 0.5 mL, 1.25 mmol) を加えた。30分後、N-Boc-4-ピペリドン(Boc-29.155)(225mg, 1.13 mmol)のTHF(1 mL)溶液を加えた。1.5時間後、冷却浴を取り除き、さらに1.5時間後に飽和 NaHCO_3 溶液および水を加えることにより、反応を止めた。混合物をEtOAc(4 $\times$ 15mL)で抽出し、収集した有機層を2N NaOH、水および食塩水で洗浄し、 MgSO_4 にて脱水し、ろ過して濃縮した。本原料をメタノール(5mL)中に溶解させ、 NaBH_4 (19 mg, 0.5 mmol)を加え、溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、溶液をEtOAc(4 $\times$ 15mL)で抽出した。収集した有機層を水および食塩水で洗浄し、 MgSO_4 にて脱水し、ろ過して濃縮した。この粗製原料は、シリカゲル上でクロマトグラフィーを行うことにより、Boc-29.43(49%)とBoc-29.47(7%)の混合物180 mgを与えた。Boc-29.47:MS(ES):m/z 388.0/399.0(20/7)[MH^+]. ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz) : 殆どのピークは、2-クロロフェニル化合物のピークと重複している。 δ = 1.45(s, 9H), 6.96-7.03(m, 1H). t_R (非極性)=11.0分。

40

方法 B (I-Mg 交換) : -20~-15 $^\circ\text{C}$ に冷却した2-クロロヨードベンゼン(145 μL , 1.19 mmol)のTHF(3mL)溶液に、iPrMgCl(2MのTHF溶液, 0.6 mL, 1.2 mmol)を加えた。30分後、N-Boc-4-ピペリドン(Boc-29.155)(203 mg, 1.02 mmol)のTHF(2 mL)溶液を加え、室温まで上昇させながら、反応混合物を終夜攪拌した。飽和 NH_4Cl 溶液および水を加え、溶液をEtOAc

50

(3×15mL)で抽出した。収集した有機層を、食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させ、ろ過し濃縮した。この原料を、メタノール(10mL)中に溶解し、NaBH₄(38mg, 1 mmol)を加え、溶液を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、溶液をEtOAc(3×15 mL)で抽出した。収集した有機層を、水および食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥し、ろ過し濃縮した。この粗製原料は、シリカゲル上でクロマトグラフィーを行うことにより、168 mg(0.540 mmol, 53%)のBoc-29.43を与えた。緩徐に凝固する油をヘキサンですりつぶすことで、158 mg(0.507 mmol, 50%)の分析的に純粋な化合物が、無色結晶として得られた。mp 126-127°C。MS(ES):m/z 312.0/314.0(10/3)[MH⁺]。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 1.48(s, 9H), 1.98(brd, J=14.0Hz, 2H), 2.24(brdt, J=4.8, 12.8Hz, 2H), 2.82(s, 1H), 3.16(brt, J=12.8Hz, 2H), 4.04(brd, J=10.8Hz, 2H), 7.15-7.29(m, 2H), 7.31-7.41(m, 1H), 7.50-7.56(m, 1H)。t_R(非極性)=9.9分。C₁₆H₂₂ClNO₃(311.81):計算値C61.63, H7.11, N4.49, Cl11.37;実測値 C61.75, H7.14, N4.42, Cl11.50。

10

4-ヒドロキシ-4-*o*-トリルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

N-Boc-4-ピペリドン(Boc-29.155)(200mg, 1.0 mmol)を、5mLの無水エチルエーテル中に溶解し、ドライアイス/アセトン浴中で冷却する。2-トリルマグネシウムブロミド(550 μl, 2Mのエチルエーテル溶液, 1.1 mmol)を5分間に渡って滴下した。白色沈殿が生成した。5時間後、ドライアイス/アセトン浴を取り除き、室温まで徐々に昇温した。2時間後、氷浴で冷却し、8mlの飽和NH₄Clと2mlの水を加えた。有機層を分離し、水層を4×10mlのEt₂Oで抽出した。有機層を収集し、8mlの水および10mlの食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥した。濃縮し、乾燥して361mgの無色のオイルを得た。シリカゲルによって分離し、4f(229.7mg, 79%収率)を無色のオイルとして得た。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.93 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 3.27 (t, 2H, J=13.0Hz), 3.96 (d, 2H, J=12.2Hz), 7.15 (m, 3H), 7.35 (m, 1H)。

20

4-メトキシ-4-チオフエン-2-イルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

ドライアイス/アセトンにより冷却した、N-Boc-4-ピペリドン(Boc-29.155)(201mg, 1.0 mmol)のTHF(5mL)溶液に、2-チエニルリチウム(1MのTHF溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)を加えた。50分後、冷却浴を取り除き、さらに1時間後、ヨウ化メチル(125 μL, 2.01 mmol)を加え、溶液を室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、混合物をEtOAc(4×15 mL)で抽出した。収集した有機層を、水および食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させ、ろ過し濃縮した。この粗製原料(¹H NMRからメチルエーテルとアルコールが1:2比にある混合物)を、一般方法によりメチル化し、黄色のオイルとして300 mg(1.01 mmol, 100%収率)の表題の化合物を得た。¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ=1.46(s, 9H), 1.93(brdt, J=4.3, 12.6Hz, 2H), 2.00(brd, J=12.8Hz, 2H), 3.05(s, 3H), 3.16(brt, J=11.0Hz, 2H), 3.84(brd, J=12.2Hz, 2H), 6.93-7.00(m, 2H), 7.25-7.31(m, 1H)。

30

【0250】

4-シクロヘキシル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

Boc-29.43についての方法により調製した。白色固体、37%収率の分析用の純粋な物質、mp.87-89°C。C₁₆H₂₉NO₃(283.41):計算値 C67.81, H10.31, N4.94;実測値 C67.89, H10.31, N4.94。

40

【0251】

4-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

Boc-29.43の調製方法Aにより調製した。白色固体、61%収率の分析用の純粋な物質、mp.109-110°C。C₁₆H₂₂FO₃(295.36):計算値 C65.07, H7.51, N4.74;実測値 C64.79, H7.45, N4.70。

【0252】

4-(2-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

Boc-29.43の調製方法Bにより調製した。MS(ES):m/z356/358[MH⁺]。

【0253】

4'-ヒドロキシ-3-メチル-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[2,4']ビピリジニル-

50

1'-カルボン酸tert-ブチルエステル

Boc-29. 43の調製方法により調製した。 ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1.50 (s, 9H), 2.22-2.40 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.33 (brt, J = 12.8 Hz, 2H), 4.10 (brd, J = 10.8 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 4.7, 7.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H).

アミノアルコールのBoc-保護についての一般方法

CH_2Cl_2 (20 ml)のアミノアルコール (1.99 mmol)溶液に、 Boc_2O (440 mg, 2.02 mmol)とDMAP (5 mg, 0.04 mmol)を加える。室温で18時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、乾燥させて、Boc-保護されたアミノアルコールを得る。このBoc-保護されたアミノアルコールは、一般的に次の工程に直接使用されるか、またはクロマトグラフィーによって精製される。

10

【0254】

4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29.7)

一般方法により調製した。100%収率。白色固体、mp. 120-121°C。 ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz): δ = 1.48 (s, 9H), 1.65-1.80(m, 2H), 2.00 (brdt, J = 4.7, 13.0 Hz, 2H), 3.24 (brt, J = 11.7 Hz, 2H), 4.02 (brd, J = 11.7 Hz, 2H), 7.21-7.41(m, 3H), 7.44-7.52(m, 2H)

4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc- 29.18)

一般方法により調製した。86%収率。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 1.48 (s, 9H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.97 (brdt, J = 4.8, 12.4 Hz, 2H), 3.23 (brt, J = 12.8 Hz, 2H), 4.03 (brd, J = 12.8 Hz, 2H), 6.99-7.10(m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H)。

20

【0255】

アルコールのメチル化についての一般方法

氷/水により冷却されたアルコール (0.55 mmol)の乾燥THF (5 mL)溶液にKHMS (0.5Mのトルエン溶液、1.6 mL, 0.80 mmol)を加える。30分後、ヨウ化メチル (50 μL , 0.80 mmol)を加える。ほぼ瞬時に白色沈殿が現れる。冷却浴を除去した後、反応混合物を室温で攪拌する。TLCから判断して、反応は、通常1時間で完結する。；出発アルコールがまだ存在する場合には、反応を完結させるために、さらなるKHMSとヨウ化メチルを加える。処理のために、飽和 NaHCO_3 溶液と水を加え、混合物を CH_2Cl_2 (4x15 mL)で抽出する。収集した有機層を、水で洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥し、ろ過し濃縮する。この粗製原料は、一般的次の工程に直接用いることが可能であり、またはクロマトグラフィーによって精製する。

30

【0256】

4-(2-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc- 29.42)、および4-(2'-クロロビフェニル-2-イル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29. 46)

一般方法により、Boc-29. 43とBoc-29. 47の混合物から、95%収率で合成した。Boc-29. 42: ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz): δ = 1.47 (s, 9H), 1.92(m_c , 2H), 2.38 (brd, J = 13.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.20 (brt, J = 12.6 Hz, 2H), 3.99 (brd, J = 10.2 Hz, 2H), 7.15-7.43(m, 4H)。Boc-29-46: ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz): 殆どのピークは、2-クロロフェニル化合物のピークと重複している。 δ = 1.41 (s, 9H), 3.01 (s, 3H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.60-7.65(m, 1H)。

40

【0257】

4-メトキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29. 27)

一般方法により、100%収率で合成した。IR (フィルム): ν = 3059 cm^{-1} , 2974, 2933, 2874, 1693, 1446, 1422, 1365, 1281, 1246, 1214, 1169, 1130, 1070, 1024, 893, 864, 761, 700。 ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz): δ = 1.47 (s, 9H), 1.85 (brdt, J = 2.2, 12.0 Hz, 2H), 2.03 (brd, J = 12.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.18 (brt, J = 12.3 Hz, 2H), 3.97 (brd, J = 11.0 Hz, 2H), 7.26-7.40(m, 5H)。

50

【0258】

4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29.48)

一般方法により、70%収率で合成した。¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.47 (s, 9H), 1.81 (brdt, J = 3.6, 13.2 Hz, 2H), 2.00 (brd, J = 12.2 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.16 (brt, J = 11.9 Hz, 2H), 3.97 (brd, J = 10.2 Hz, 2H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H)。

【0259】

Boc基の除去についての一般方法

アセチルクロライド (1.5 mL, 21 mmol) を乾燥メタノール (8 mL) 中に室温で滴下する。10分後、本溶液を、Boc-保護されたアミン (0.9 mmol) に加え、室温で攪拌して反応させる。TLCによって判断して、出発原料が完全に消費されたら、溶媒を留去する。残渣 (アミン塩酸塩) を、直接アミド形成のために使用する。

10

【0260】

4-(2-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン塩酸塩 (29.42) および 4-(2'-クロロビフェニル-2-イル)-4-メトキシピペリジン塩酸塩 (29.46)

Boc-29.42 および Boc-29.46 の混合物に由来する原料を用いて、一般方法に従った。薄い黄色泡沫、100%収率。29.42: MS (ES): m/z 226.0/228.0 (22/8) [MH⁺], 194.0/196.0 (100/35) [MH⁺ - MeOH]。¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.2-2.5 (brs, 2H), 2.5-2.7 (brs, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.42 (brs, 4H), 7.25-7.45 (m, 4H)。t_R (非極性) = 3.8 分。29.46: MS (ES): m/z 302.0/304.0 (4/1) [MH⁺], 270.0/272.0 (100/35) [MH⁺ - MeOH]。明確なピークがNMRにはない。t_R (非極性) = 4.7 分。

20

【0261】

4-(2-クロロフェニル)-ピペリジン-4-オール (29.43) および 4-(2'-クロロビフェニル-2-イル)-ピペリジン-4-オール (29.47)

Boc-29.43 および Boc-29.47 (34 mg, 0.11 mmol) のアミン混合物並びに H₂SO₄ (20 mg, 0.20 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液を、室温で 3.5 日間攪拌した。飽和 NaHCO₃ を加え、混合物を CH₂Cl₂ (5x10 mL) で抽出した。収集した有機層を MgSO₄ にて乾燥し、ろ過し濃縮すると、12 mg (0.057 mmol, 52%) の 29.43 を与え、15% のクロロビフェニルピペリジン 29.47 を含んでいた。29.43: ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.90-2.10 (brm, 2H), 2.28 (brdt, J = 4.4, 13.6 Hz, 2H), 2.8-3.1 (brm, 2H), 3.1-3.3 (brm, 2H), 7.15-7.45 (m, 3H), 7.55-7.61 (m, 2H)。29.47 の識別可能なピークのみ: ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ = 6.98-7.16 (m, 1H)。

30

【0262】

4-メトキシ-4-フェニルピペリジン塩酸塩 (29.27)

一般方法に従った。ベージュ色の固体、97%収率。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.19 (brd, J = 14.2 Hz, 2H), 2.24-2.44 (brm, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.40 (brs, 4H), 7.27-7.44 (m, 5H), 9.6 (brs, 2H)。

【0263】

4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン塩酸塩 (29.48)

一般方法に従った。ベージュ色の固体、99%収率。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.10-2.25 (brm, 2H), 2.25-2.45 (brm, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.39 (brs, 4H), 7.00-7.15 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 2H), 9.6 (brs, 2H)。

40

Boc-保護、メチル化、脱保護についての一般方法に従って、次の 7 ピペリジンを調製した。

【0264】

4-(4-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン塩酸塩 (29.114)

44%収率。¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.21 (brs, 4H), 2.97 (s, 3H), 3.36 (brs, 4H), 7.35 (m, 4H)

4-メトキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピペリジン塩酸塩 (29.115)

50

49%収率。¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.99 (brs, 4H), 2.99 (s, 3H), 3.20 (brs, 2H), 3.99 (brs, 2H), 7.55 (m, 4H)

4-イソプロピル-4-メトキシピペリジン塩酸塩 (29.116)

18%収率。¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.85 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.54 (brs, 4H), 1.94(m, 1H), 2.96 (brs, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.87 (brs, 2H)

4-メトキシ-4-(3-メトキシフェニル)-ピペリジン塩酸塩(29.121)

42%収率。¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ = 2.25 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 3.31 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.96 (m, 3H), 7.32 (t, 1H, J= 7.6Hz)

4-ベンジル-4-メトキシピペリジン塩酸塩 (29.129)

49%収率。¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ = 1.89 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 3.14 (brs, 4H), 3.34 (brs, 2H), 3.37 (s, 3H), 7.22 (m, 5H) 10

4-メトキシ-4-*o*-トリルピペリジン塩酸塩(29.130)

38%収率。¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ = 2.12(m, 2H), 2.48 (brs, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.33 (brs, 4H), 7.20 (brs, 4H)

4-メトキシメチル-4-フェニルピペリジン塩酸塩 (29.131)

64%収率。¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ = 2.20 (m, 2H), 2.48 (d, 2H, J = 15.0 Hz), 2.93 (t, 2H, J = 11.4 Hz), 3.24 (s, 3H), 3.31 (m, 4H), 7.28-7.43 (m, 5H)。

【0265】

4-メトキシ-4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン(29.124)

Boc-29.70を 30mlの無水 MeOHに溶かし、その後10滴の H₂SO₄を加えた。全混合物を窒素下で終夜還流した。加熱後、トリエチルアミンを pH = 7-8になるまで加えた。濃縮した後、6mlの飽和 NaHCO₃に溶かし、5x12mlのEtOAcで抽出した。2x10mlの食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥した。ろ過し、濃縮して、5.1mg(10%)のベージュ色のオイルを得た。このオイルは、精製せずに次の反応に使用した。 20

【0266】

ビス-(2-クロロエチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(34)

氷／水により冷却された、33(10.05 g, 56.3 mmol)およびBoc₂O (13.6 g, 62.3 mmol)のCH₂Cl₂(70 mL)中の懸濁液に、トリエチルアミン (9.5 mL, 68.2 mmol)を加える。45分後、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。水 (50 mL)を加え、混合物をエーテル：ヘキサン 1: 1 (3x100 mL)で抽出した。収集した有機層を水 (2x) と食塩で洗浄し、MgSO₄にて乾燥し、濃縮すると、薄い黄色の液体が得られた。これは 34とBoc₂Oの1: 1混合物であった。よって、この原料を用いて、反応を二度繰り返し、最初は5.89 g (33.0 mmol)の33と4.8 mLのNEt₃ (34 mmol)を用い、次に2.5 g (14 mmol)の33と2.3 mLのNEt₃ (17 mmol)を用いた。14.887 g (61.5 mmol, 99%)の既知のアミン 34が薄い黄色の液体として得られ、¹H NMRおよびTLCにより純粋であることを確認した。¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.47 (s, 9H), 3.55-3.70 (brm, 8H)。 30

【0267】

4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29.237)

氷／水によって冷却された、NaH (60% オイル懸濁液, 7.37 g, 184.4 mmol)のDMF (110 mL)懸濁液に、ニトリル35.237 (9.782 g, 64.52 mmol)のDMF (20 mL)溶液を20分間に渡って加えた。水素が放出され、反応混合物が黄色に変わった。30分後、クロロアミン 34 (14.88 g, 61.45 mmol)のDMF (15 mL)溶液を加えた。15分後に冷却浴を除去し、反応混合物を5.5時間75℃(浴温度)に加熱した。TLCで出発原料のどちらも完全に消失していることがわかった。DMFを留去した。水とエーテル(それぞれ200 mL)を加えることにより固体が分離し、これをろ過し、エーテルおよびEtOAcで徹底的に洗浄し、乾燥させて8.018 g (24.99 mmol, 41%)のBoc-29.237を得た。収集したろ液層と洗液を分離し、水層をエーテル(2x150 mL)で抽出した。収集した有機層を、5%HOAc、水、1N NaOH、水、および食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させた。この溶液を、シリカゲルパッドを通してろ過した。濃縮すると、固体が沈殿し、これをろ過し、エーテルおよびヘキサン 40 50

で洗浄し、乾燥させて6.138 g (19.13 mmol, 31%)のBoc-29. 237を得た。母液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、2.885 g (8.99 mmol, 15%)の Boc-29. 237を得た。総収量は、17.04 g (53.12 mmol, 86%)。 mp 165-166°C。 ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz) : δ = 1.48 (s, 9H), 2.00 (brdt, J = 4.2, 13.0 Hz, 2H), 2.43- 2.53(m, 2H), 3.28 (brt, J = 12.8 Hz, 2H), 4.28 (brd, J = 13.2 Hz, 2H), 7.28-7.50 (m, 4H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (320.82) : 計算値 C 63.65, H 6.60, Cl 11.05, N 8.73 ; 実測値 C 63.82, H 6.61, Cl 10.90, N 8. 72。

【0 2 6 8】

4-(2-クロロフェニル)-ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(29.237)

HClのジオキサン(4M, 200 mL, 800 mmol)溶液にBoc-保護されたアミン Boc- 29.237 (1 10
8.4 g, 57.4 mmol)を加える。1.5時間後、溶媒を留去し、残渣を減圧下で乾燥し、14.8
g (57.4 mmol, 100%)の29.237を生じた。無色の固体。 mp 241-243°C(decomp.)。 MS (ES) 221 $[\text{MH}^+]$ 。 t_R (方法B) = 8.15 分。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 2.5-2.8 (brm, 4H), 3.4-3.6 (brm, 2H), 3.6-3.8 (brm, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 1H), 10.01 (brs, 2H)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (257.16) : 計算値 C 56.05, H 5.49, Cl 27.57, N 10.89 ; 実測値C 55.67, H 5.48, Cl 27.86, N 10.61。

【0 2 6 9】

次の化合物も同様の方法で調製した

4-シアノ-4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Bo
c- 26.240) : MS (ES) 217.0 $[\text{MH}^+ - \text{Boc}]$, t_R (方法A) = 9.9分 20

4-(3-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(Boc- 2
6.241) : MS (ES)221.0 $[\text{MH}^+ - \text{Boc}]$

4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)-ピペリジン -1-カルボン酸tert-ブチルエステル (B
oc- 26.242) : MS (ES) 217.0 $[\text{MH}^+ - \text{Boc}]$

4-(4-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン -1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-
26.243) : MS (ES) 221.0 $[\text{MH}^+ - \text{Boc}]$, t_R (方法A) = 10.7 分

4-シアノ4-(4-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Bo
c- 26.244) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 1.48 (s, 9H), 1.90 (brdt, J = 4.3, 12.
8 Hz, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 3.19 (brt, J = 12.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.28 (br
d, J = 13.6 Hz, 2H), 6.93および7.38 (AA'BB', 4H) 30

4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(29.240) : MS (ES) 217
.07 $[\text{MH}^+]$, t_R (方法B) = 7.70分

4-(3-クロロフェニル)-ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(29.241) : MS (ES) 220.9
8 $[\text{MH}^+]$, t_R (方法B) = 8.57 分

4-(3-メトキシフェニル)-ピペリジン4-カルボニトリル塩酸塩(29.242) : MS (ES) 217.
02 $[\text{MH}^+]$, t_R (方法B) = 7.28 分

4-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(29.243) : MS (ES) 220.
96 $[\text{MH}^+]$, t_R (方法B) = 8.83分

4-(4-メトキシフェニル)-ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(29.244) : MS (ES) 217
.02 $[\text{MH}^+]$, t_R (方法B) = 7.43 分。 40

【0 2 7 0】

フリーデル・クラフツ反応についての一般方法: 4-イソプロピルピペリジン-4-オール
29.4 (62.4mg, 0.436mmol) および AlCl_3 (178mg, 3当量) をベンゼン(15ml)中で懸濁し、
アルゴン下で24時間還流した。反応混合物を20mlの水水中に注ぎ、 $5 \times 10\text{ml}$ のEtOAcで
抽出し、 $2 \times 15\text{ml}$ の食塩水で洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥させた。溶媒を除き、TLCにて精製し
た後に、茶色がかったオイル29.110 (25.3mg, 29%) が得られた。 29.128 および Bn-29
.108を同様の方法により調製した。

【0 2 7 1】

1-ベンジル-4-メチル4-フェニルピペリジン (Bn-29.108) : ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz)
 δ 1.20(m, 3H), 1.78(m, 2H), 2.13(m, 2H), 2.45(m, 4H), 3.45 (s, 2H), 7.13-7.32(m 50

, 10H)

4-エチル-4-フェニルピペリジン (29.128) : ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.56 (t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.58(m, 2H), 1.87(m, 2H), 2.19(m, 2H), 3.03 (brs, 2H), 3.56 (brs, 2H), 7.10-7.37(m, 5H)

4-イソプロピル-4-フェニルピペリジン (29.110) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.12-1.20 (m, 2H), 1.27 (d, 6H), 1.41-1.63 (m, 3H), 2.28 (brs, 1H), 2.50 (t, 2H, $J = 11.2\text{Hz}$), 3.09 (d, 2H, $J = 12.2\text{Hz}$), 4.49 (s, 2H), 7.14-7.31 (m, 5H)。

【0272】

4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル (29.92)

29.85 (113mg, 0.3mmol)およびメタノール(50ml)を混ぜ合わせた後に、2滴の濃硫酸を加え、溶液を還流するために加熱した。14時間後、溶媒を除き、 $\text{pH} = 13\text{-}14$ になるまで、2N NaOHを加えた。3×10mlの CH_2Cl_2 で抽出し、2×10mlの食塩水で洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥させた。溶媒を除いた後、白色固体29.92 (20mg, 31% 収率) が得られた。 ^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): $\delta = 1.92$ (m, 2H), 2.52(m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.02(m, 2H), 3.65 (s, 3H), 7.20-7.42 (m, 5H)

29.95および29.118を同様の方法により調製し、メタノールの代わりにそれぞれエタノールおよびイソプロパノールを用いる。

【0273】

4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (29.95) : 25%収率。 ^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): $\delta = 1.16$ (t, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 1.91 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 4.11 (q, 2H, $J = 11.5\text{Hz}$), 7.20-7.41 (m, 5H)

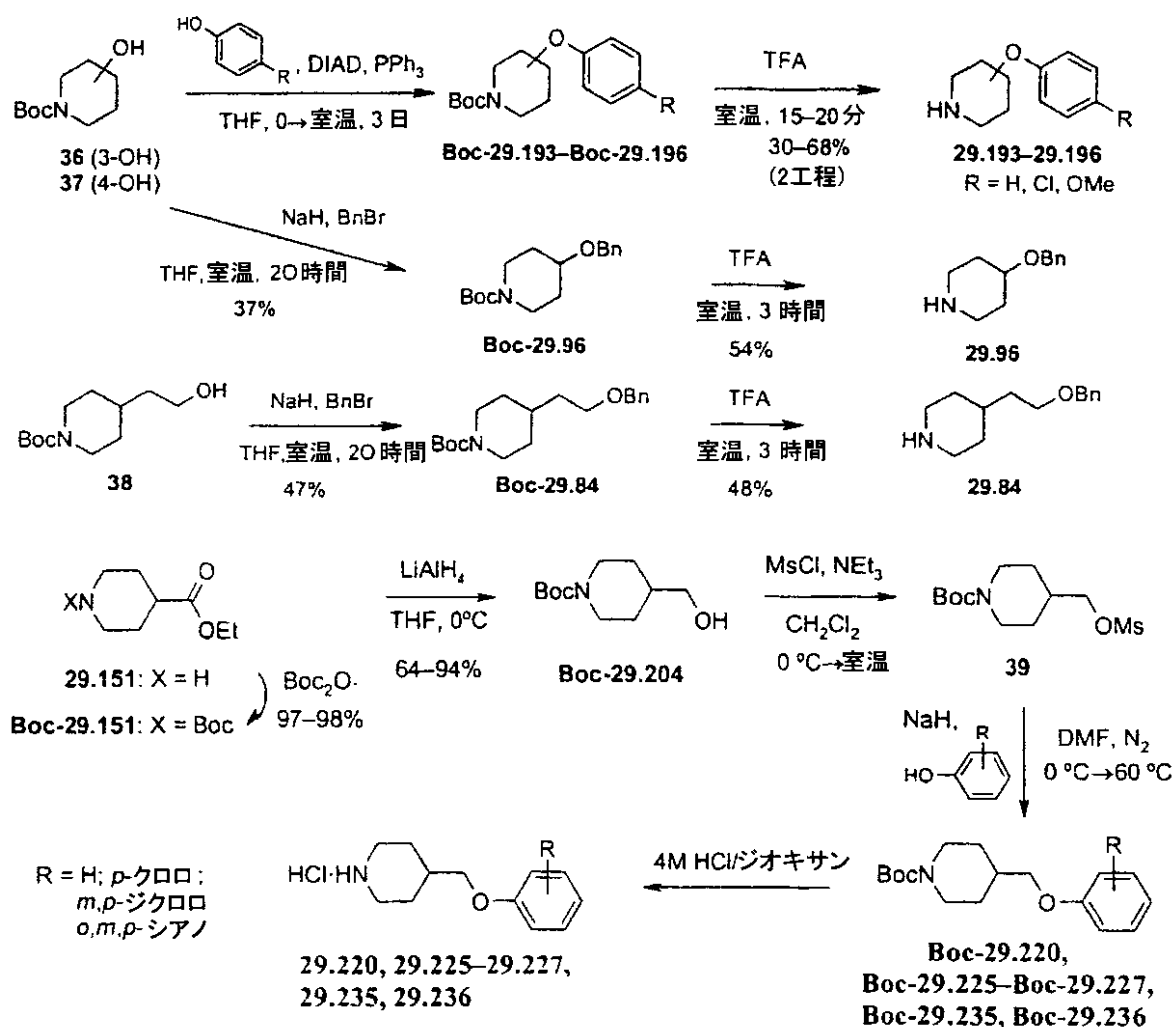
4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸イソプロピルエステル (29.118) : 12%収率。 ^1H NMR(CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 1.17$ (d, 6H, $J = 3.1\text{Hz}$), 2.23 (brs, 2H), 2.64 (brs, 2H), 3.01 (brs, 2H), 3.39 (brs, 2H), 5.03(m, 1H), 7.27-7.34(m, 5H)。

【0274】

例2: 市販されていない3-および4-一置換ピペリジン29の製法

式2 市販されていない3-および4-一置換ピペリジン29の製法

【化 4 8】



10

20

30

【0 2 7 5】

4-(4-クロロフェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29. 194)

DIAD (11.4 mL; 55.0 mmol) の THF (15 mL) 溶液を、氷冷された4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (10.06 g; 50.0 mmol)、4-クロロフェノール (5.1 mL; 50.4 mmol) およびトリフェニルホスフィン (14.44 g; 55.1 mmol) の THF (40 mL) 溶液に 35 分に渡って滴下した。室温で 2.9 日後、溶媒を回転エバポレータで除去し、粘性のある液体が残留した。ヘキサンを加えた後、留去し、固体が残留した。エーテル (25 mL)、続いてヘキサン (100 mL) を加え、固体をろ過し、ヘキサンで洗浄した。ろ液を回転エバポレータで濃縮すると、金色で粘性のある液体が残留した (19.6 g)。粗製生成物をそのまま使用した。ESIMS 311.9/313.8 (25/10) [MH⁺], 296.9/298.8 (100/34) [MH⁺-C₄H₉+CH₃CN], 255.9/257.8 (94/32) [MH⁺-C₄H₉], 212.0/214.0 (13/5) [MH⁺-C₄H₉-CO₂]

40

【0 2 7 6】

4-(4-クロロフェノキシ)-ピペリジニウムクロライド (29.194)

トリフルオロ酢酸 (40 mL) を、氷-水浴で冷却した粗製カルバミド酸エステル Boc-29. 194 (18.6 g; 59.7 mmol) に加えた。一分後、反応物を室温で 15 分間攪拌した後に、回転エバポレータで濃縮した。エーテル (200 mL) を加え、これを 3 M NaOH (3 × 50 mL) と水 (50 mL) で洗浄した。生成物を 1 M HCl (3 × 50 mL) 中に抽出し、水層を 3 M NaOH (60 mL) で塩基化した。遊離塩基を DCM (1 × 50 mL 後に 2 × 25 mL) 中に抽出し、乾燥させ (

50

MgSO₄)、ろ過しオイルにまで濃縮した。エーテル中のHCl(200 mL の飽和HClエーテル+150 mL のエーテル)を滴下して加えることにより、遊離塩基のメタノール溶液から塩酸塩が沈殿した。この塩を、ろ過により集めエーテル(100 mL)で洗浄すると、オフホワイトの固体(7.97 g; 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから68%)が得られた。ESIMS (遊離塩基) 212.0/213.9 (100/35) [MH⁺]

【0277】

29.193および29.195-29.196 は、同様の方法により調製した。

【0278】

ベンジルエーテル形成の一般方法

4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (114.7mg, 0.5 mmol)のTHF (2ml) 溶液を、NaH (13.2mg, 1.1eq.)および THF (2ml)懸濁液に室温、窒素下で加えた。30分後、臭化ベンジル(65.4 μl, 1.1eq.)のTHF(2ml)溶液を加えた。20時間後、溶媒を除去し、10mlの水に注ぎ、3x10mlの EtOAcで抽出し、10mlの水および 10mlの食塩水で洗浄してMgSO₄にて乾燥した。溶媒を除去し、シリカゲルで精製した後、Boc-29.84が得られた (75.5mg, 47% 収率)。Boc-29.84に、TFA(1ml)を加え、3時間攪拌した。過剰のTFAを除去し、pH=13まで2N NaOHにより中和し、8mlの水に溶解させ、5x8mlのEtOAcで抽出し、10mlの食塩水で洗浄してMgSO₄にて乾燥させた。溶媒を除去し、29.84 (24.6mg, 48% 収率)を得る。

【0279】

29.96を同様の経路により調製した。

【0280】

4-(2-ベンジルオキシエチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29.84) : ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.13 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.59 (m, 5H), 2.67 (t, 2H, J= 12.1Hz), 3.50 (t, 2H, J= 6Hz), 4.09 (d, 2H, J= 12.8Hz), 4.49 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 5H)。

【0281】

4-(2-ベンジルオキシエチル)-ピペリジン (29.84) : ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.15 (m, 2H), 1.58 (m, 5H), 2.60 (brs, 2H), 3.04 (brs, 2H), 3.51 (t, 2H, J= 5.6Hz), 4.49 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 5H)。

【0282】

4-ベンジルオキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29.96): 37% 収率。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.90 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H)。

【0283】

4-ベンジルオキシピペリジン (29.96) : 54%収率。¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 1.42 (brs, 2H), 1.88 (brs, 2H), 2.56 (brs, 2H), 3.03 (brs, 2H), 3.41(m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.25-7.35(m, 5H)。

【0284】

アリールオキシメチルピペリジンについての一般方法 (J. Med. Chem, 1997, 40, 50-59)。

【0285】

ピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル 4-エチルエステル (Boc-29.151) 1当量のイソニペコ酸エチルを、酢酸エチル(無水)に溶解させ、氷浴により0℃に冷却した。その後、1当量の無水Bocを酢酸エチルに溶解させ、攪拌している反応混合物に滴下して加え、ゆっくりと室温に到達させ、終夜攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、一回分の水、0.1M HCl、飽和重炭酸ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。これを硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し濃縮して、透明/無色のオイルが結果得られた。

【0286】

4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29.204)

1当量のBoc-29.151をTHF(無水)に溶解させ、氷浴で0℃に冷却した後、0.7当量の

10

20

30

40

50

LiAlH₄ (1MのTHF溶液)をこの攪拌している溶液に滴下して加え、0℃で2時間攪拌した。その後、反応混合物は、0℃で水と2Mの水酸化ナトリウム溶液で反応を終結させ、ガラス漏斗を通してろ過し、固体を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、ろ過し濃縮した。

【0287】

4-メタンスルホニルオキシメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (39)

1当量のBoc-29.204をDCM (無水)中に溶解させ、1.2当量のTEAを反応混合物に加え、氷浴中で0℃まで冷却した。1.1当量のメタンスルホニルクロリドを、反応混合物に加え、徐々に室温にまで到達させた。この反応混合物をクロロホルム層と水層に分け、水層をクロロホルムで3回洗浄した。クロロホルム洗液を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し濃縮した結果、明るい茶色/黄色のオイルが得られ、これは冷蔵庫中で静置することにより、明るい黄褐色の固体に変化した。

10

【0288】

4-アリルオキシメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

1.1当量の適切なフェノールを、DMF (無水)中に溶解させ、氷浴中で0℃まで冷却した後、1.0当量のNaHを加え、徐々に室温まで昇温しながら、0℃で一時間攪拌させた。メシラート39を最小限のDMF(無水)中に溶解させ、上記の反応混合物に滴下して加え、オイル浴中で終夜60℃に加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮した後、エーテル層と0.5Mの水酸化ナトリウム溶液層に分けた。エーテル層は、さらに2回以上の0.5Mの水酸化ナトリウム、1回の水、1回の食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し濃縮した結果、オフホワイトないし白色の固体を生じた。

20

【0289】

4-アリルオキシメチルピペリジン

1当量のBoc-保護されたアリルオキシメチルピペリジンを、25-30mLの4M HClのジオキサン溶液中に溶解させ、室温で2時間攪拌し、反応はこの間に完了した。しかる後、反応混合物を濃縮し、減圧下で乾燥させた。

【0290】

・4-フェノキシメチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

MS (ES)

・4-(4-クロロフェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

30

MS (ES) イオンピークなし [MH⁺], t_R (方法A) = 12.1 分

・4-(4-シアノフェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

MS (ES) イオンピークなし [MH⁺], t_R (方法A) = 10.7 分

・4-(3,4-ジクロロフェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

:

MS (ES) イオンピークなし [MH⁺], t_R (方法A) = 12.7 分

・4-(3-シアノフェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

MS (ES) イオンピークなし [MH⁺], t_R (方法A) = 10.9 分

・4-(2-シアノフェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

MS (ES) 316.89 [MH⁺], t_R (方法A) = 10.1 分

40

・4-フェノキシメチルピペリジン塩酸塩:

MS (ES) 191.93 [MH⁺], t_R (方法A) = 3.6 分

・4-(4-クロロフェノキシメチル)-ピペリジン塩酸塩:

マスデータなし

・4-(3,4-ジクロロフェノキシメチル)-ピペリジン塩酸塩:

MS (ES) 259.80 [MH⁺], t_R (方法A) = 4.6 分

・4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-ベンゾニトリル塩酸塩:

MS (ES) 216.93 [MH⁺], t_R (方法A) = 3.2 分

・3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-ベンゾニトリル塩酸塩:

MS (ES) 216.94 [MH⁺], t_R (方法A) = 3.5 分

50

・2-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-ベンゾニトリル塩酸塩：

MS (ES) 217.0[MH⁺], t_R (方法A) = 8.3 分。

【0291】

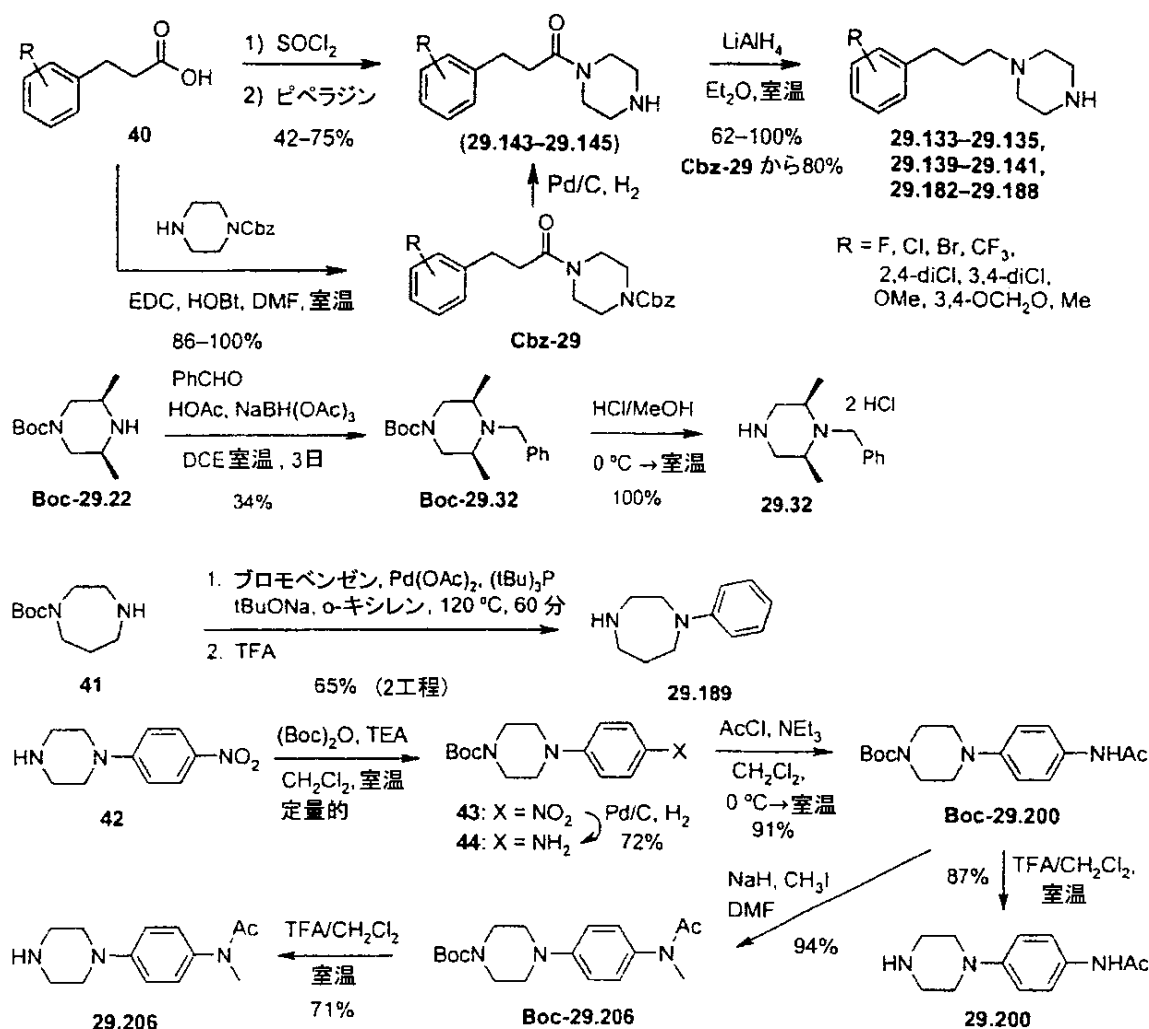
フェニルエーテルは、N-Boc-ヒドロキシピペリジン36 および37とフェノールから光延反応によって合成され、また、N-Boc-4-ヒドロキシメチルピペリジン (Boc- 29.204) からメシラートを形成し、フェノラートで置換することにより合成された。ベンジルエーテルは、臭化ベンジルを用いたアルキル化により調製された。ベンジルピペリジン29.28、29.29、29.81、および 29.82は、対応するケトンから、TFA/Et₃SiH を用いた還元により調製された(J. Med. Chem. 1992, 35, 4903-4910)。

【0292】

例3：市販されていないピペラジンおよびホモピペラジン29の製法

式3：市販されていないピペラジンおよびホモピペラジン29の製法

【化49】



【0293】

置換された(フェニルプロピル)ピペリジンは、市販されているアリールプロピオン酸40から出発して、塩化チオニルを用いた酸塩化物の形成、ピペラジンとの反応およびLiAlH₄を用いたアミドの還元によって、アミン29を形成するか、もしくは一方のみ保護されたピペラジンとの酸のEDCカップリングに続いて、脱保護および還元によりアミン29の形成するいずれかにより調製された。後者の手順は、フェニルプロピルホモピペラジン(29.192)の製法についても同様に用いられた。さらにアルキルアリールピペラジンが、モノ-B

10

20

30

40

50

oc-保護された誘導体から、還元剤として $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を用いた適切なアルデヒドとの還元的アミノ化に続いて、塩酸/メタノールによる脱保護により、もしくは26.22および26.31との還元的アミノ化により調製された。ホモピペラジン29.189は、Buchwald-Hartwigカップリングにより41から調製された。ピペラニジルアセトアミド29.200 and 29.206は、ニトロフェニルピペラジン42から、それぞれ4もしくは5工程で調製された。

【0294】

加えて、1-(2-メタンスルフィニルフェニル)-ピペラジン(29.238)を、過ヨウ素酸ナトリウムを用いた酸化により、チオメチル化合物29.228 から調製した。2-ブロモ安息香酸メチルとピペラジンとの $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ により、2-ピペラジニル安息香酸エステル29.232を与えた。2-ピペラジニル安息香酸エステル29.232とアンモニアとの反応により、2-ピペラジニルベンズアミド 29.239を与えた。臭化プロパギル、(3-ブロモ-1-イニル)-ベンゼン、および4-フェニル-1-ブタノールのメシラートを用いたピペラジンのアルキル化により、1-プロップ-2-イニルピペラジン (29.83)、1-(3-フェニルプロップ-2-イニル)-ピペラジン (29.21)、および1-(4-フェニルブチル)-ピペラジン (29.56)をそれぞれ与えた。

【0295】

Boc-保護されたピペラジンおよびホモピペラジンのアルデヒドを用いた還元的アミノ化の一般方法。

【0296】

4-(3-クロロベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (20.24)

ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (4.00g, 21.5mmol)の乾燥ジクロロメタン(70mL)溶液に、3-クロロベンズアルデヒド(2.49mL, 3.08g, 21.9mmol)、HOAc (2.58mL, 2.71g, 45.1mmol)および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5.46g, 25.8mmol)を室温で加える。3日間室温で攪拌した後に、2N NaOH (40mL)を加え、層を分離させ、水層を CH_2Cl_2 (4x50 mL)で抽出する。収集した有機抽出層を、水(3x50 mL)および食塩水(80mL)で洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥させる。この粗製原料を、シリカゲル上でクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン:酢酸エチル混合物で溶出すると、5.83g (18.8mmol, 87%)の表題の化合物を黄色オイルとして与える。MS (ES): m/z 311. 0/313.0(50/18)[MH^+]。 t_{R} (方法A) = 5. 0 分。

【0297】

4-ベンジル-シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (20.16) 対応する3-クロロベンジルピペラジンについての方法を使用した。表題の化合物は、シリカゲル上でのクロマトグラフィー後に、黄色オイルとして得られた (34% 収率)。 ^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.18 (m, 5H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.72-2.50 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.04 (d, J= 6.0 Hz, 6H)。

【0298】

1-ベンジル-シス-2,6-ジメチルピペラジン ジヒドロクロライド(29.32)

HClを用いたBoc除去についての一般方法に従って、表題の化合物が、4-ベンジル-シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルからベージュの固体として得られた(定量的)。MS (ES, 遊離塩基):m/z 205.1 (100)[MH^+]。 t_{R} (方法B、遊離塩基) = 5 .8 分。

【0299】

1- プロップ-2-イニルピペラジン (29.83)

臭化プロパルギル(1.19g, 10mmol)、およびピペラジン (8.61g, 100mmol)を THF (90ml)中に溶解させた。窒素下で攪拌し、4時間還流する。溶媒を除去し、40ml の水に溶解させる。4x40mlのEtOAcで抽出し、2x15mlの食塩水で洗浄して、 MgSO_4 にて乾燥させた。溶媒を除去した後に、茶色がかった固体29.83 (285 mg, 23% 収率) が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 2.28 (t, 1H, J = 2.4Hz), 2.56 (m, 4H), 2.92(m, 4H), 3.30 (d, 2H, J= 2.6Hz)。

【0300】

1-(3-フェニルプロップ-2-イニル)-ピペラジン (29.21)

ピペラジン(862 mg, 10.0 mmol)のTHF(16 mL)溶液に、(3-ブロモプロップ-1-イニル)-ベ

10

20

30

40

50

ンゼン(245 mg, 1.26 mmol)を加え、この反応混合物を終夜攪拌する。THFを留去し、水／Na₂CO₃を加え、この混合物をEt₂O(6x10 mL)で抽出し、収集した抽出物を水、食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させ、ろ過し濃縮する。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH/CH₂Cl₂)により精製し、179 mg (0.892 mmol, 71%)の目的の化合物を得る。¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.97 (s, 1H), 2.63(m, 4H), 2.97(m, 4H), 3.51 (s, 2H), 7.25-7.35(m, 3H), 7.40-7.48(m, 2H)。

【0301】

1-[3-(4-クロロフェニル)-アリル]-ピペラジン (29.135)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.60 (brs, 1H), 1.79 (tt, J= 7.6, 7.6 Hz, 2H), 2.28-2.50 (m, 6H), 2.60 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 2.85-2.94 (m, 4H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H)。

【0302】

2-ピペリジン-1-イル-安息香酸メチルエステル (29.232) (J. Med. Chem., 1978,21 (12), 1301-1306参照)

10当量のピペラジン、1当量の臭化出発原料10および炭酸カリウムを1,4-ジオキサン中に溶解させ、終夜還流させた後に、もう一日室温で攪拌し、反応を処理した。この反応混合物を濃縮し、2M NaOH層とクロロホルム層に分離した。水層分画をクロロホルムで3回洗浄し、有機層分画を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し濃縮した結果、出発原料であるピペラジンを多量に含有した8gの白色固体が得られた。よって、原料を水で再び洗浄し、1M HClで中和して濃縮した。この混合物を、クロロホルム／メタノールですりつぶし、ガラス漏斗を通してろ過した。ろ液をもう一度水で洗浄し、水層を4回クロロホルムで抽出した。クロロホルム分画を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し濃縮した結果、黄色オイル(14% 収率)が得られ、未精製のまま続く反応に用いた。MS (ES) 221 [MH⁺]. t_R (方法A) = 3.56 分。

【0303】

2-ピペラジン-1-イル-ベンズアミド (29.239)

1当量の 29.232 をMeOH (無水)中に溶解させ、パールポンベ (Parr bomb) 中の氷浴中で0℃に冷却し、その後アンモニアガスを飽和するまで、混合物に泡で吹き込んだ。この混合物をオイル浴中で50℃まで終夜加熱した。原料を濃縮し、溶離液として、20%メタノールのクロロホルムを用いてシリカカラムで精製し、結果としてオフホワイトの固体(20% 収率)を与え、出発原料を回収した。MS (ES) 206 [MH⁺], t_R (方法 B) = 4.14 分。

【0304】

1-(2-メタンスルフィニルフェニル)-ピペラジン (29.238)

1当量の 29.228を、アセトニトリル／水中に溶解させ、氷浴中で0℃まで冷却した。後に、1.5当量の過ヨウ素酸ナトリウムを一度に最初の混合物に加え、終夜室温で攪拌させた。反応混合物を、クロロホルムと水に分離させ、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、水層を6回クロロホルムで洗浄した。クロロホルム洗浄物を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し濃縮した結果、黄色固体を与え、これを未精製のまま次の工程に用いらた。MS (ES) 225 [MH⁺], t_R (方法A) = 2.07 分。

【0305】

4-(4-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (43)

1当量の ピペラジン 42をDCM (無水)中に溶解させ、続いて1.5当量のTEAを加え、氷浴中で0℃まで冷却した後に、1.25当量のBoc無水物を反応混合物に加え、一時間攪拌させた。この反応混合物を一回の水、一回の飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し濃縮した結果、黄色固体が得られた。MS (ES) 307.9 [MH⁺].

【0306】

4-(4-アミノフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (44)

1当量の 43 を溶解させたメタノール(無水)、および10%の10% Pd/Cを、水素雰囲気下に加え、室温で終夜攪拌させた。反応物を、セライトパッドを通してろ過し、濃縮すると、水色／紫色のオイルを与えた。このオイルをDCM中に移し、1MのHClを用いて酸性にし、

有機洗浄液を除去した。水層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、DCMで3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し濃縮した結果、薄赤色のオイルが72%収率で得られた。MS (ES) 277.8 [MH⁺].

【0307】

4-(4-アセチルアミノフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29.200)

1当量の15を、DCM(無水)中に溶解させ、1.5当量のTEAを反応混合物に加え、氷浴中で0℃まで冷却した。この混合物に、1.1当量の塩化アセチルを加え、室温にまで昇温させ、1時間後に反応を止めた。溶媒を減圧下で除去し、DCMと水に分離させた。水層をDCMで3回洗浄し、全ての有機洗浄物を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し濃縮した結果、明るい茶色／黄褐色の固体が得られた(91%)。MS (ES) 320.3 [MH⁺]

10

4-[4-(アセチルメチルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (Boc-29.206)

1当量のBoc-29.200をDMF(無水)中に溶解させ、氷浴中で0℃にまで冷却した。その後、1.5当量のNaHをこの反応混合物に加え、0℃で1/2時間攪拌を続けた。1.2当量のヨウ化メチルを反応混合物に加え、さらに1時間攪拌した。反応を水で終結させた後に、水層を酢酸エチルで3回洗浄した。有機層分画を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し濃縮した結果、明るい茶色／黄褐色の固体が得られた(94% 収率)。MS (ES) 334.2 [MH⁺].

【0308】

N-メチル-N-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)-アセトアミド(29.206)

20

1当量の Boc-29.206 を25% TFA の DCM 溶液中に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で攪拌し、1時間攪拌させた。溶媒を除去し、粗生成混合物をDCMと飽和重炭酸ナトリウム溶液に分離させ、水層をDCMで3回洗浄した。有機洗浄物を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し濃縮した。水層は、濃縮し、DMC/MeOHですりつぶした。有機物を、先の有機洗浄物と共に収集し、結果として、薄黄色の固体が得られた(71% 収率)。MS (ES) 234.2 [MH⁺].

【0309】

N-(4-ピペリジン-1-イルフェニル)-アセトアミド (29.200)

29.206についての方法に従って、29.200をBoc-29.200から87%収率で調製した。薄黄色固体。MS (ES) 220.1[MH⁺].

30

【0310】

例4：中間体7の合成

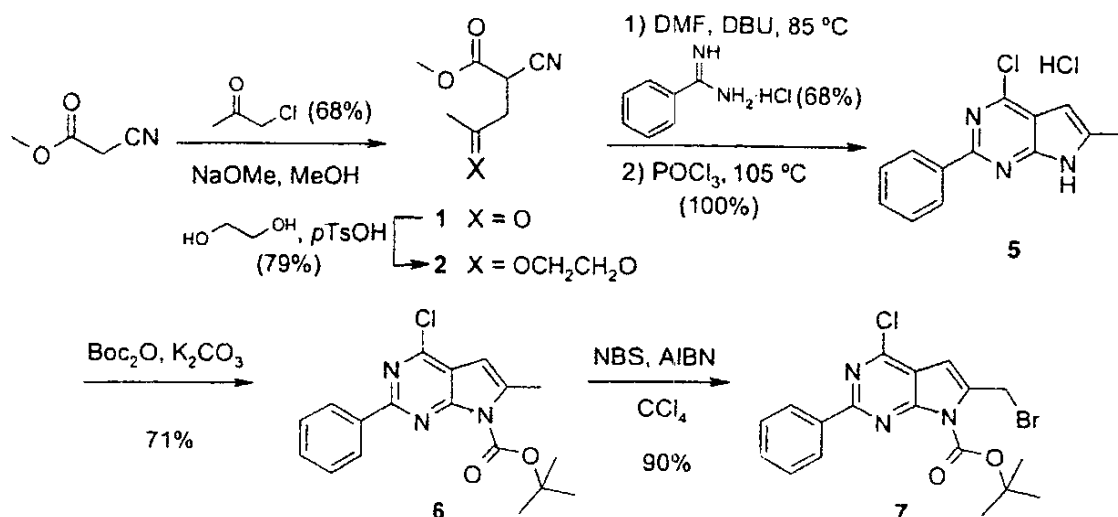
フェノキシメチレン、アルコキシメチレンもしくはオキシムのC-6エーテル部分を伴うピロロ [2,3-d] ピリミジンについての鍵中間体は、臭化物7であり、これはシアノ酢酸メチルおよびクロロアセトンから6工程で調製される(式 4)。モノアルキル化生成物2を1,3-ジオキサランとして保護した後に、ピリミジン環を、ベンズアミジンとの反応により形成する。ピロール環の閉環がHCl水溶液との反応により起こり、POCl₃との還流により、塩化物5を与える。ピロールのBoc-保護に続いて、NBSを用いたラジカル臭素化により、臭化物7を与える。

【0311】

40

式4 臭化物7の合成

【化 5 0】



10

【 0 3 1 2 】

2-シアノ-4-オキソペンタン酸メチルエステル(1)

氷冷された (0 °C) シアノ酢酸エチル (6.58 g, 58.1 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、NaOMe (25% w/v; 58.1 mmol) 溶液をゆっくりと加えた。10分後、クロロアセトン (5 mL; 62.8 mmol) を徐々に加えた。4時間後、溶媒を除去した。褐色のオイルを、EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄した。有機分画を、乾燥させ、ろ過し、褐色のオイル (7.79 g; 79%) になるまで濃縮した。このオイルは、メチル/エチルエステル生成物の混合物 (9/1) であり、さらに精製することなく使用した。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.26 (t, J = 7.1 Hz), 2.44 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H, J = 15.0, 7.0 Hz), 3.42 (dd, 1H, J = 15.0, 7.1 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.91 (dd, 1H, J = 7.2, 7.0 Hz), 4.24 (q, J = 7.2 Hz)。

20

【 0 3 1 3 】

2-シアノ-3-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル (2)

シーラとリュプケ (Seela and Luepke) の手法を用いた¹。よって、TsOH (100 mg) 存在下で、エチレングリコール (4 mL, 64.4 mmol) を用いたケトン(1) (5.0 g, 32.2 mmol) の保護により、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; 3/7 EtOAc/Hex, R_f 0.35) 後に2をオイルとして与えた (5.2 g, 81.0%)。それでもなお、~5%のエチルエステルを含有している。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.26 (t, J = 7.1 Hz), 1.35 (s, 3H), 2.32 (dd, 1H, J = 15.0, 7.0 Hz), 2.48 (dd, 1H, J = 15.0, 7.1 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 7.2, 7.0 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.98 (s, 4H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz); MS (ES) 200.1(M⁺+1)。

30

【 0 3 1 4 】

6-アミノ-5-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イルメチル)-2-フェニルピリミジン-4-オール (3)

アセタール (2) (1 g, 5.02 mmol)、ベンズアミジン (786 mg, 5.02 mmol)、および DBU (1.5 mL, 10.04 mmol) の乾燥 DMF (15 mL) 溶液を、85 °C で 15 時間加熱した。この混合物を CHCl₃ (30 mL) で希釈し、0.5 N NaOH (10 mL) および水 (20 mL) で洗浄した。有機分画を、乾燥させ、ろ過し、褐色のオイルになるまで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; 1/9 EtOAc/CH₂Cl₂, R_f 0.35) を試みたが、原料がカラム上で結晶化した。シリカゲルをメタノールで洗浄した。生成物 (3) を含有する分画を、濃縮し、さらに精製することなく使用した (783 mg, 54.3%)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.38 (s, 3H), 3.60-3.15 (m, 2H), 3.98 (s, 4H), 5.24 (brs, 2H), 7.45 (m, 3H), 8.24 (m, 2H); MS (ES) 288.1(M⁺+1)。

40

【 0 3 1 5 】

50

6-メチル-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール ヒドロクロライド(4)
アセタール3 (700 mg, 2.44 mmol) の 1 N HCl (40 mL) 溶液を、室温で2時間攪拌した。
残った泥状物をろ過し、HCl塩4を黄褐色の固体として得た(498 mg, 78.0%)。 : ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) : δ 2.25 (s, 3H), 6.17 (s, 1H), 7.45(m, 3H), 8.05(m, 2H), 11.78 (s, 1H) ; MS (ES) 226.1(M^++1)。

【0316】

4-クロロ-6-メチル-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン ヒドロクロライド(5)
4 (4.0 g, 17.76 mmol) とオキシ塩化リン (125 mL) の不均一混合物を加熱し、還流した。14時間後、不均一溶液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、黒色オイルを得た。水をオイルに加え、本混合物を温めた。残った固体をろ過し、水で洗浄し、室温で乾燥させて、4.22 g の褐色の固体を得た (97%)。 ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) : δ 2.43 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 8.34 (m, 2H)。

【0317】

4-クロロ-6-メチル-2-フェニルピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸tert-ブチルエステル (6)

ジ-tert-ブチルジカーボネート(5.37 g, 24.6 mmol)およびジメチルアミノピリジン(1.13 g, 9.2 mmol)を、(5) (1.50 g, 6.15 mmol) およびピリジン(30 mL)を含有する溶液に加えた。20時間後、反応物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 と水に分離させた。 CH_2Cl_2 層を分離し、 MgSO_4 にて乾燥させ、ろ過し濃縮して、黒色固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 ; 1/9 EtOAc/Hexanes, R_f 0.40)により、1.70 g の白色固体 (80%)を得た。mp = 175-177°C ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ 1.76 (s, 9H), 2.66 (s, 3H), 6.39 (s, 1H), 7.45(m, 3H), 8.50(m, 2H) ; MS (ES): 344.1(M^++1)。

【0318】

6-ブロモメチル-4-クロロ-2-フェニルピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸tert-ブチルエステル (7)

N-ブロモスクシンイミド (508 mg, 2.86 mmol)およびAIBN (112 mg, 0.68 mmol) を 6 (935 mg, 2.71 mmol) および CCl_4 (50 mL)を含有する溶液に加えた。溶液を加熱し、還流した。2時間後、反応を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、白色固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 ; 1/1 CH_2Cl_2 /Hexanes, R_f 0.30)により、960 mg の白色固体 (84%)を得た。mp = 155-157°C ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ 1.79 (s, 9H), 4.93 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 8.52 (m, 2H) ; MS (ES): 423.9 (M^++1)。

【0319】

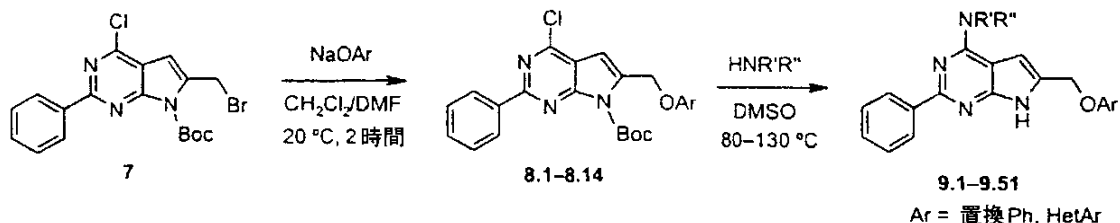
例5: C-6 フェノキシメチレン誘導体

7のベンジリックブロミドは、フェノキシドと容易に置換され、8を与える。DMSO中でアミンと加熱することによって、C-4のクロライドが置換され、Boc基が除去されて、 A_{2B} アнтаゴニスト9.1-9.51 (式 5)が得られる。

【0320】

式5 C-6フェノキシメチレン誘導体9.1-9.51の製法

【化51】



【0321】

表1 A_{2B} アнтаゴニスト9.1-9.51

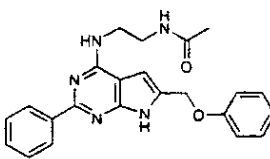
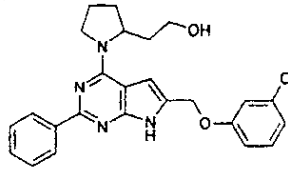
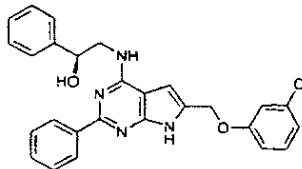
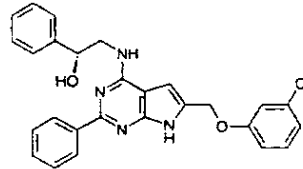
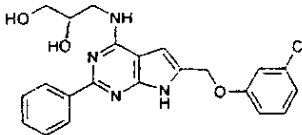
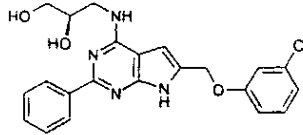
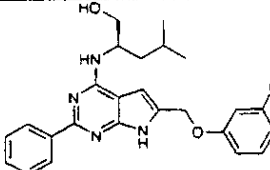
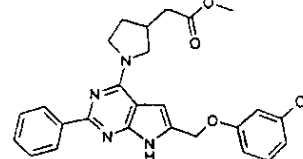
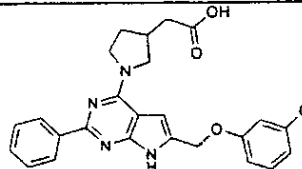
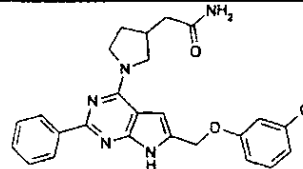
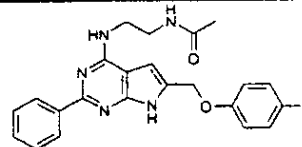
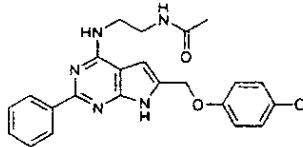
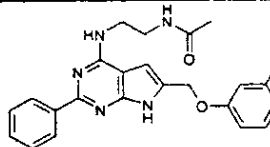
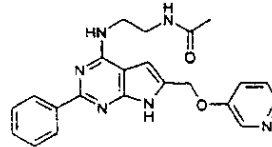
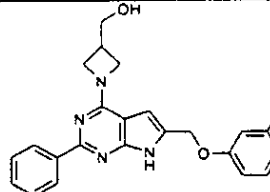
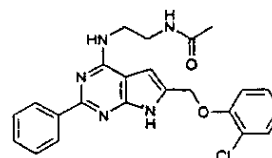
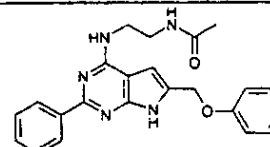
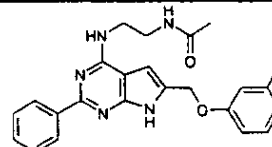
10

20

30

40

【表 1 - 1】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
9.1		401.47	9.2		448.96
9.3		470.96	9.4		470.96
9.5		424.89	9.6		424.89
9.7		450.97	9.8		476.97
9.9		462.94	9.10		461.96
9.11		419.46	9.12		431.50
9.13		435.92	9.14		402.46
9.15		420.90	9.16		435.92
9.17		415.50	9.18		480.37

【表 1 - 2】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
9.19		459.51	9.20		522.01
9.21		622.13	9.22		582.06
9.23		402.46	9.24		435.92
9.25		416.49	9.26		431.50
9.27		416.49	9.28		458.52
9.29		394.86	9.30		450.97
9.31		408.89	9.32		408.89
9.33		424.89	9.34		450.93
9.35		505.02	9.36		462.98

10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
9.37		408.89	9.38		408.89
9.39		408.89	9.40		436.95
9.41		436.95	9.42		470.96
9.43		470.96	9.44		448.96
9.45		493.01	9.46		451.96
9.47		393.88	9.48		464.96
9.49		461.96	9.50		406.88
9.51		449.94			

4-クロロ-6-フェノキシメチル-2-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸tert-ブチルエステル (8.1)

ナトリウムフェノキシド三水和物 (173 mg, 1.02 mmol) を、CH₂Cl₂ (5 mL) および DMF (10 mL) 中に臭化物(7) (410 mg, 0.97 mmol) を溶解させた溶液に一度に加えた。2時間後、反応溶液をCH₂Cl₂と水に分離させた。水層をCH₂Cl₂で抽出した。収集したCH₂Cl₂層を水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させ、ろ過し濃縮して、黄色固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂; 1/6 EtOAc/Hexanes, R_f 0.30) により、210 mg (50%) の白色固体が得られた。 ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1.76 (s, 9H), 5.45 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.03(m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.48(m, 3H), 8.53 (m, 2H); MS (ES): 436.2(M⁺+1)。

10

【0322】

C-4 塩化物とアミンの置換についての一般方法

N-[2-(6-フェノキシメチル-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (9.1)

(8.1) (85 mg, 0.20 mmol)、N-アセチルエチレンジアミン (201 mg, 1.95 mmol) および DMSO (3 mL) を含有する溶液を、100℃まで過熱した。1時間後、温度を130℃まで昇温した。3時間後、反応を室温にまで冷却し、EtOAcと水に分離させた。水層をEtOAc (2x) で抽出した。収集したEtOAc層は、水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させ、ろ過し濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; 1/10 EtOH/ CHCl₃, R_f 0.25) により、73 mg (93%) の白色泡沫状の固体を得た。 mp. 196-197 °C。 ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 1.79 (s, 3 H), 3.36(m, 2H), 3.61(m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.89-7.09 (m, 3H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.57 (brt, 1H), 8.03 (brt, 1H), 8.39(m, 2H), 11.81 (br s, 1H); MS (ES): 402.6 (MH⁺)。 t_R (方法A) = 3.6 分。

20

【0323】

次の化合物9.2-9.51 は、同様の方法で調製した。

【0324】

2-{1-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-2-イル}-エタノール (9.2): MS (ES): 449.0(M⁺+1)。

【0325】

3-(S)-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-1-フェニルエタノール(9.3): ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (m, 2H), 7.35 (m, 8H), 7.06 (m, 1H), 6.87(m, 1H), 6.51 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.20-4.00(m, 1H), 3.90-3.60 (m, 1H)。 MS (ES): 471.0(M⁺+1)。

30

【0326】

2-(R)-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-1-フェニルエタノール (9.4): ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.27(m, 2H), 7.32 (m, 8H), 7.06 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H)。 MS (ES): 471.0(M⁺+1)。

40

【0327】

3-(S)-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-プロパン-1,2-ジオール (9.5): ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ 8.27 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.22 (dd, 1H, J=8.2Hz), 7.02 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.86-3.64 (m, 2H), 3.56 (d, 2H, J = 5.2Hz)。 MS (ES): 425.0 (M⁺+1)。

【0328】

3-(R)-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-プロパン-1,2-ジオール(9.6): ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.22 (dd, 1H, J = 8.2Hz), 7.02 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 6.57 (s

50

, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.56 (s, 2H, J = 5.3Hz)。
MS(ES): 425.0(M⁺+1)。

【0329】

2-(R)-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-4-メチルペンタン-1-オール(9.7): ¹H-NMR (200 MHz, CHCl₃): δ 8.27 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.54(m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 4.71-4.45 (m, 2H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 1.89-1.65 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.01 (d, 3H, J = 6.6Hz), 0.97 (d, 3H, J = 6.6Hz)。MS(ES): 451.0(M⁺+1)。

【0330】

10

{1-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-3-イル}-酢酸メチルエステル(9.8): ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H, J = 8.1Hz), 7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.49 (br d, 2H, J = 6.2Hz), 2.18 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)。
MS(ES): 477.1(M⁺+1)。

【0331】

{1-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-3-イル}-酢酸 (9.9): ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H, J = 8.2Hz), 7.07 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.12-3.99 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)。MS(ES): 463.0(M⁺+1)。

20

【0332】

2-{1-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-3-イル}-アセトアミド (9.10): ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ 8.35 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H, J = 8.0Hz), 7.06 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.14 (dd, 1H, J = 10.6 & 7.0Hz), 4.02 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.42 (d, 2H, J = 7.4Hz), 2.26 (m, 1H), 1.69 (m, 1H)。
MS (ES): 462.2(M⁺+1)。

【0333】

30

N-{2-[6-(4-フルオロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (9.11): MS (ES) 420 (M⁺+H) ; t_R (方法A) = 6.8 分。

【0334】

N-{2-[6-(4-メトキシフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (9.12): MS (ES) 432 (M⁺) ; t_R (方法A) = 6.4 分。

【0335】

N-{2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (9.13): MS (ES) 436 (M⁺) ; t_R (方法A) = 7.7 分。

40

【0336】

N-{2-[2-フェニル-6-(ピリジン-3-イルオキシメチル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]エチル}-アセトアミド (9.14): MS (ES) 403 (M⁺+H) ; t_R (方法A) = 3.8 分。

【0337】

{1-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アゼチジン-3-イル}-メタノール (9.15): MS (ES) 421 (M⁺) ; t_R (方法A) = 9.5 分。

【0338】

N-{2-[6-(2-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (9.16): MS (ES) 436 (M⁺) ; t_R (方法A) = 8.6 分。

50

【0339】

N-[2-(2-フェニル-6-m-トリロキシメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (9.17) : MS (ES) 416 (M^+) ; t_R (方法A) = 8.6 分。

【0340】

N-{2-[6-(3-ブロモフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (9.18) : MS (ES) 480/482 (91/100) [MH^+] ; t_R (方法B) = 6.0 分。

【0341】

3-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イルメトキシ]-安息香酸メチルエステル (9.19) : 黄色固体、mp. 80-85 °C(decomp.) ; MS (ES) 459.9[MH^+] ; t_R (方法 A) = 6.8分。 10

【0342】

[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニルピロロ[2,3-d]-ピリミジン-7-イル]-酢酸エチルエステル (9.20) : MS (ES) 522(M^+) ; t_R (方法A) = 10.6 分。

【0343】

N-{2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-7-(6-メトキシ-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキサール-4-イルメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド(9.21) : MS (ES) 622(M^+) ; t_R (方法A) = 11.3 分。

【0344】

N-{2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-7-(3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシテトラヒドロフラン-2-イルメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (9.22) : MS (ES) 582(M^+) ; t_R (方法A) = 8.0 分。 20

【0345】

N-{2-[6-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (9.23): ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ 1.78 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.27 (dd, 1H, J = 6.6, 6.6 Hz), 6.34 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.44 (m, 5H), 7.76 (d, 1H, J = 6.9Hz), 8.00 (brt, 1H), 8.38 (m, 2H) ; MS (ES): 403.1($M^+ + 1$)。 30

【0346】

N-{2-[6-(4-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (9.24): ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ 1.79 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.05 (d, 2H, J = 9.2Hz), 7.34 (d, 2H, J = 9.2Hz), 7.60 (m, 3H), 7.57 (brt, 1H), 8.03 (brt, 1H), 8.40 (m, 2H) ; MS (ES): 436.1[MH^+]。 30

【0347】

1-メチル-3-[2-(6-フェノキシメチル-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-尿素 (9.25): ^1H NMR (200 MHz, CD_3OD): δ 2.64 (s, 3H), 3.51 (t, 2H, J = 6.0Hz), 3.82 (t, 2H, J = 6.0Hz), 5.19 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 7.4Hz), 7.06 (d, 2H, J = 7.8Hz), 7.32 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 8.39 (m, 2H) ; MS (ES): 416.9($M^+ + 1$) ; t_R (方法A) = 6.1 分。 40

【0348】

N-{2-[6-(3-メトキシフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (9.26): ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 1.75 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.35 (d, 3H, J = 6.2Hz), 6.50 (d, 1H, J = 6.6Hz), 7.10 (d, 1H, J = 7.2Hz), 7.40(m, 3H), 8.36(m, 2H) 10.47 (brs, 1H) ; MS (ES): 432.0 ($M^+ + 1$)。 40

【0349】

N-{2-[6-(3-アミノフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (9.27): ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 1.78 (s, 3H), 50

3.57(m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.88(m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.90 (brs, 1H), 6.20-6.60 (m, 4H), 7.04(m, 2H), 7.44(m, 3H), 8.38(m, 2H) 9.45 (brs, 1H)。

【0350】

N-{2-[6-(3-アセチルアミノフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (9.28): ^1H NMR(200 MHz, CD_3OD): δ 1.83 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.50 (t, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.80 (t, 2H, $J = 6.2\text{Hz}$), 5.14 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.20 (dd, 1H, $J = 8.0, 8.0\text{Hz}$), 7.40(m, 3H), 8.37(m, 2H)。

【0351】

2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エタノール (9.29): ^1H NMR (200 MHz, CD_3OD): δ 3.15 (t, 2H, $J = 5.8\text{Hz}$), 3.55 (t, 2H, $J = 5.4\text{Hz}$), 5.17 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H, $J = 8.4, 8.4\text{Hz}$) 7.42 (m, 3H), 8.34 (m, 2H); MS (ES): 395.0 ($\text{M}^+ + 1$); t_{R} (方法A) = 8.4 分。

【0352】

(2S)-2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-4-メチルペンタン-1-オール (9.30): MS (ES): 451.0 ($\text{M}^+ + 1$); t_{R} (方法A) = 10.5 分。

【0353】

(2R)-1-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-プロパン-2-オール (9.31): ^1H NMR (200 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (d, 3H, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.54-3.79 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H, $J = 7.8, 7.8\text{Hz}$), 7.42 (m, 3H), 8.32 (m, 2H); MS (ES): 409.0 ($\text{M}^+ + 1$); t_{R} (方法A) = 8.7 分。

【0354】

(2S)-1-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-プロパン-2-オール (9.32): ^1H NMR (200 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (d, 3H, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.54-3.79(m, 2H), 4.12(m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.95(m, 2H), 7.07 (dd, 1H, $J = 7.8, 7.8\text{Hz}$), 7.42 (m, 3H), 8.32 (m, 2H); MS (ES): 409.0($\text{M}^+ + 1$); t_{R} (方法A) = 8.7 分。

【0355】

2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-プロパン-1,3-ジオール (9.33): ^1H NMR (200 MHz, CD_3OD): δ 3.86 (d, 4H, $J = 5.8\text{Hz}$), 4.57 (t, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 5.18 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H, $J = 2.2, 2.2\text{Hz}$), 8.20 (dd, 1H, $J = 8.2, 8.2\text{Hz}$), 7.43 (m, 3H), 8.32 (m, 2H); MS (ES): 425.0($\text{M}^+ + 1$); t_{R} (方法A) = 7.7 分。

【0356】

1-{2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-3-メチル尿素 (9.34): ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 2.57 (d, 3H, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.55 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.52 (brs, 1H), 6.00 (brs, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.73 (dd, 1H, $J = 1.8, 1.8\text{Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.14 (dd, 1H, $J = 8.0, 8.0\text{Hz}$), 7.40 (m, 3H), 8.34 (m, 2H), 10.64 (brs, 1H); MS (ES): 451.0 ($\text{M}^+ + 1$); t_{R} (方法A) = 8.0 分。

【0357】

2-{[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸メチルアミド (9.35): ^1H NMR (200 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{DMSO}-d_6$): δ 1.40-1.70 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 3.50-3.90 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H, $J = 2.2, 2.2\text{Hz}$), 7.29 (dd, 1H, $J = 8.2, 8.2\text{Hz}$), 7.44 (m, 3H), 8.38 (m, 2H); MS (ES): 505.0 ($\text{M}^+ + 1$); t_{R} (方法A) = 9.7 分。

10

20

30

40

50

【0358】

トランス-2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-シクロヘキサノール (9.36) : ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ 1.00-2.00 (m, 9H), 2.93 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 4.73 (d, 2H, $J = 2.8\text{Hz}$), 4.90 (brs, 1H), 6.00 (brs, 1H), 5.41 (brs, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.57 (ddd, 1H, $J = 1.0, 2.6, 8.2\text{Hz}$), 6.66 (dd, 1H, $J = 2.6, 2.6\text{Hz}$), 6.93 (ddd, 1H, $J = 0.8, 1.8, 7.9\text{Hz}$), 7.13 (dd, 1H, $J = 8.0, 8.0\text{Hz}$), 7.38 (m, 3H), 8.23 (m, 2H), 11.23 (brs, 1H); MS (ES) 463/465 (MH^+); t_R (方法 A) = 10.0分。

【0359】

(R)-2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-プロパン-1-オール (9.37) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ 1.36 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 1.44 (s, 1H), 3.71 (dd, 1H, $J = 7.2, 3.8\text{Hz}$), 3.90 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.8\text{Hz}$), 4.44-4.67 (m, 3H), 5.17-5.35 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.42-6.57 (m, 2H), 6.76-6.94 (m, 2H), 7.00-7.14 (m, 1H), 7.29-7.44 (m, 3H), 8.14-8.32 (m, 2H); MS (ES) 409.0/411.1 (100/35) [MH^+]; t_R (方法 A) = 8.9 分。

10

【0360】

(S)-2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-プロパン-1-オール (9.38) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ 1.37 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 1.44 (s, 1H), 3.72 (dd, 1H, $J = 7.4, 3.6\text{Hz}$), 3.90 (dd, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 4.40-4.70 (m, 3H), 5.28 (brd, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 6.33 (s, 1H), 6.43-6.60 (m, 2H), 6.76-6.94 (m, 2H), 7.02-7.14 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 8.14-8.32 (m, 2H); MS (ES) 409/411 (100/35) [MH^+]; t_R (方法 A) = 8.9分。

20

【0361】

3-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-プロパン-1-オール (9.39): MS (ES) 409/411 [MH^+]; t_R (方法 A) = 8.4分。

【0362】

(R)-2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチル-ブタン-1-オール (9.40) : MS (ES) 437/439 [MH^+]; t_R (方法 A) = 9.7 分。

【0363】

(S)-2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチル-ブタン-1-オール (9.41) : MS (ES) 437/439 [MH^+]; t_R (方法 A) = 9.7 分。

30

【0364】

(R)-2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-2-フェニルエタノール (9.42) : MS (ES) 471/473 [MH^+]; t_R (方法 A) = 9.8 分。

【0365】

(S)-2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-2-フェニルエタノール (9.43): MS (ES) 471/473 [MH^+]; t_R (方法 A) = 9.8 分。

40

【0366】

{1-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-イル}-メタノール (9.44) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ 1.4-2.00 (m, 5H), 3.52 (d, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.02-4.22 (m, 2H), 4.50 (dd, 2H, $J = 11.6, 3.2\text{Hz}$), 6.35-6.50 (m, 2H), 6.54 (brs, 1H), 6.83-6.94 (m, 1H), 7.05 (t, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.28-7.44 (m, 3H), 8.18-8.31 (m, 2H); MS (ES) 449/451 [MH^+]; t_R (方法 A) = 10.3 分。

【0367】

N-{2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-5-ジメチルアミノメチル-2-フェニル-7H-ピロ

50

ロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル}-アセトアミド (9.45) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ 1.61 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 3.43-3.60 (m, 4H), 3.74-3.93 (m, 2H), 4.53 (brs, 2H), 6.34-6.50 (m, 2H), 6.83-6.95 (m, 1H), 7.07 (t, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.25-7.45 (m, 3H), 7.53-7.71 (m, 1H), 8.22-8.40 (m, 2H), 9.57-9.78 (m, 1H) ; MS (ES) 493/495 [MH^+] ; t_R (方法A) = 7.2 分。

【0368】

2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-5-ジメチルアミノメチル-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エタノール (9.46) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ 2.29 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.71-3.84 (m, 2H), 3.85-3.97 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.33-6.49 (m, 2H), 6.83-6.95 (m, 1H), 7.07 (t, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.20-7.42 (m, 4H), 8.18-8.31 (m, 2H), 9.77 (brs, 1H) ; MS (ES) 452/454 [MH^+] ; t_R (方法A) = 7.0 分。

【0369】

N-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]エタンジアミン (9.47) : MS (ES) : 394/396 [MH^+]。

【0370】

3-{2-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]エチル}-1,1-ジメチル尿素 (9.48)

9.47 (20mg) および TEA (100mg) の DCM (5mL) と DMF (1mL) 溶液に、 $\text{ClC(O)N(CH}_3)_2$ (100mg) の DCM (3mL) 溶液を、攪拌しながら 0°C で滴下して加えた。加えた後に、2時間攪拌を続け、反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で二回、食塩水で一回洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥させた後に濃縮した。残渣を調製用 TLC (シリカゲル、 $\text{EtOAc/Hexane} = 2/1$) により精製し、オフホワイト色の泡沫を与えた (7mg, 31%)。 ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ 2.70 (s, 6H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.82-3.94 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 5.40 (t, 1H, $J = 5.2\text{Hz}$), 6.30 (brs, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.55-6.78 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 1H), 7.18-7.48 (m, 3H), 8.28-8.40 (m, 2H), 10.90 (brs, 1H) ; MS (ES) : 465/467 [MH^+]。

【0371】

1-{4-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-エタノン (9.49) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ 2.18 (s, 3H), 3.61-3.77 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 2H), 4.62 (brs, 2H), 6.40-6.54 (m, 3H), 6.86-6.95 (m, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.32-7.45 (m, 3H), 8.25-8.39 (m, 2H) ; MS (ES) 462/464 [MH^+] ; t_R (方法A) = 9.8 分。

【0372】

1-[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アゼチジン-3-オール (9.50) : MS (ES) : 407/409 [MH^+] ; t_R (方法A) = 8.6 分。

【0373】

N-(2-{[6-(3-クロロフェノキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチルアミノ}エチル)アセトアミド (9.51) : MS (ES) : 450/452 [MH^+] ; t_R (方法A) = 8.5 分。

【0374】

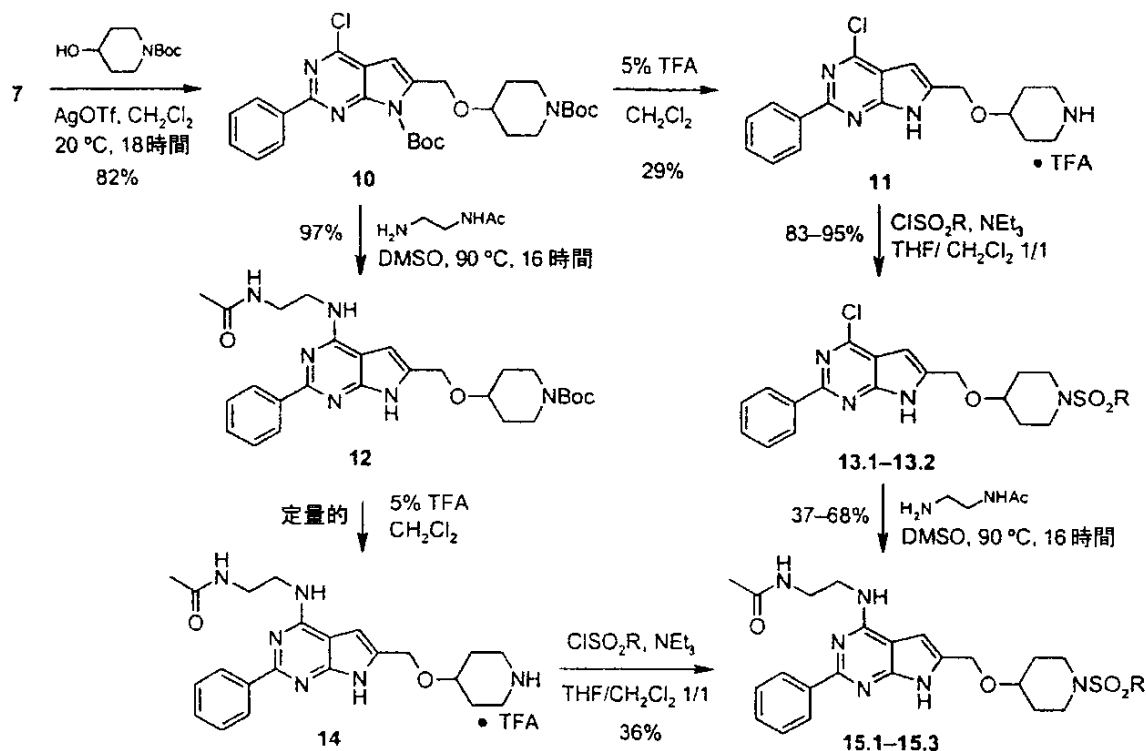
例 6 : C-6 アルコキシメチレン誘導体

アルコキシメチレン誘導体は、銀を媒介とした、臭化物 7 とアルコールの置換により簡便に調製される。一連のピペリジンスルホンアミド 15 は、中間体 10 から、Boc 除去、C-4 塩化物置換、およびスルホン化により調製された (式 6)。

【0375】

式 6 銀を媒介とした臭化物置換およびスルホンアミド 15 の合成

【化52】



10

20

【0376】

銀を媒介とした臭化物置換についての一般方法

6-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシメチル)-4-クロロ-2-フェニルピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸tert-ブチルエステル(10)

臭化物7 (4.54g, 10mmol)およびN-Boc-ピペリジン-4-オール (13.32g)を、DCM(120mL)中に溶解させ、窒素下、室温で18時間AgOTf (3.55g)で処理した。反応混合物中の固体を、ろ過により取り除き、DCM(2x20mL)で洗浄した。ろ液は、飽和NaHCO₃溶液および食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させ、ろ過し濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, EtOAc/Hexane = 1 : 2)により精製し、4.339g (82%)の表題の化合物を白色固体として得た。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.45 (s, 9H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.70-1.98 (m, 11H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.70-3.90 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 3H), 8.49-8.53 (m, 2H)。

30

【0377】

4-クロロ-2-フェニル-6-(ピペリジン-4-イルオキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (11)

14の合成方法に従って、11を29%収率で調製した。

【0378】

4-[2-アセチルアミノエチルアミノ]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (12)

40

塩化アリール10 (1.3g)、DMSO (20mL)、N-アセチルエチレンジアミン (3.0g) およびNaHCO₃ (2g)を、攪拌し、窒素下で終夜90℃に加熱した。その後、反応混合物を室温にまで冷却し、水(60ml)で希釈した。生じた泥状物を、EtOAcで3回抽出した。収集した有機層を、飽和NaHCO₃溶液と食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させ、ろ過し濃縮して、1.46g (97%)の褐色の固体を得た。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.44 (s, 9H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.84-3.08 (m, 3H), 3.18-3.42 (m, 4H), 3.45-3.70 (m, 4H), 3.78-3.95 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 5.76 (t, 1H, J = 5.6Hz), 6.25 (s, 2H), 7.19 (t, 1H, J = 6.2), 7.38-7.56 (m, 3H), 8.43-8.46 (m, 2H), 10.19 (brs, 1H) ; MS (ES): 509.0 [MH⁺]。

50

【0379】

6-(1-ベンゼンスルホニルピペリジン-4-イルオキシメチル)-4-クロロ-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(13.1)

15.3の合成方法に従って、13.1を95%収率で調製した。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.50-1.70 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.03-3.36 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.30-7.70 (m, 6H), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 2H), 10.08 (brs, 1H)。

【0380】

6-(1-ベンジルスルホニルピペリジン-4-イルオキシメチル)-4-クロロ-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(13.2) : 15.3の合成方法に従って、13.2を83%収率で調製した。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.70 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.45-7.53 (m, 3H), 8.01-8.06 (m, 2H), 10.08 (brs, 1H)。

10

【0381】

N-{2-[2-フェニル-6-(ピペリジン-4-イルオキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]エチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩 (14)

化合物12 (0.23g) を5% TFA/DCM (4mL)中で攪拌した。白色泡沫 (0.19g)が、減圧下で乾燥した後に定量的に得られた。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.63 (s, 3H), 1.66-2.00 (m, 2H), 2.78-3.00 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.30-3.48 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.63-3.75 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 8.13-8.17 (m, 2H) ; MS (ES): 408.8 [MH⁺]。

20

【0382】

N-(2-{6-[1-(ベンゼンスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}エチル)アセトアミド (15.1)

C-4 塩化物置換についての一般方法に従って、15.1 を13.1から37%収率で調製した。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.45-1.59(m, 2H), 1.67 (s, 3H), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.03-3.26 (m, 4H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.83-3.92(m, 2H), 4.36 (s, 2H), 5.74 (t, 1H, J = 5.6Hz), 6.22 (s, 1H), 6.96 (t, 1H, J = 5.6Hz), 7.40-7.54 (m, 3H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 2H), 8.37-8.45 (m, 2H), 10.09 (brs, 1H) ; MS (ES): 546.8 [MH⁺]。

30

【0383】

N-(2-{6-[1-(ベンジルスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}エチル)アセトアミド (15.2)

C-4 塩化物置換についての一般方法に従って、15.2 を13.2から68%収率で調製した。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.41-1.51 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.17-2.95 (m, 2H), 3.11-3.23 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.18 (brs, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.92 (t, 1H, J = 5.0Hz), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.40-7.58 (m, 3H), 8.40-8.45 (m, 2H), 10.55 (brs, 1H) ; MS (ES): 562.7 [MH⁺]。

40

【0384】

N-(2-{6-[1-(4-シアノベンゼンスルホニル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}エチル)アセトアミド (15.3)

アミン14 (62mg) および NEt₃ (0.1mL)を、THF (6mL)およびDCM (6mL) 中で攪拌し、5℃まで冷却した。4-シアノフェニルスルホニル クロライド(30mg)を、シリンジで滴下して加え、室温で2時間攪拌を続けた後に、この反応混合物を濃縮した。残渣を、DCM中に再び溶解させ、飽和NaHCO₃溶液および食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させた。溶媒を除去した後に、粗生成物を、調製用TLC (シリカゲル、 DCM/MeOH = 12/1)にて精製し、16mg (36%)の15.3 をオフホワイトの泡沫として得た。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.50-1.67 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 2.94-3.20 (m, 4H), 3.32-3.46 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.72 (brs, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.81 (brs, 1H)

50

, 7.20-7.38 (m, 3H), 7.75-7.90 (m, 4H), 8.37-8.40 (m, 2H), 9.37 (brs, 1H) ; MS (ES): 574.1 [MH⁺].

【0385】

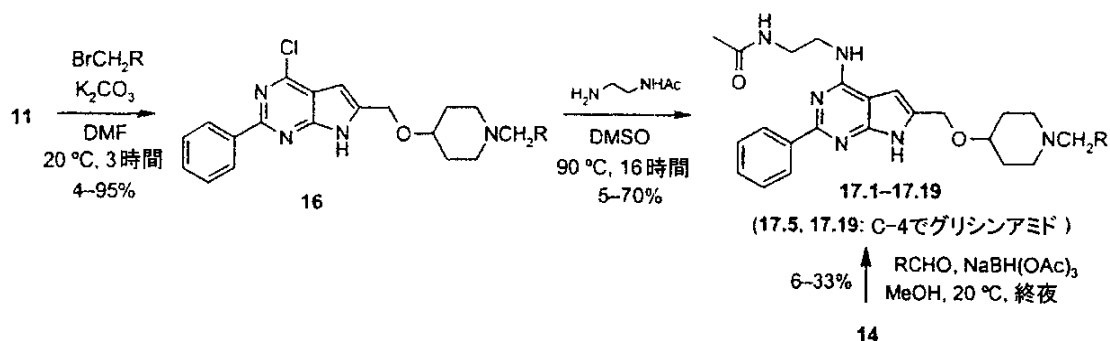
例7: N-アルキルピペリジン誘導体

N-アルキルピペリジン誘導体 17.1-17.19 を、11のアルキル化により、および還元剤としてNaBH(OAc)₃を用いた14の還元的アミノ化により調製した(式7)。

【0386】

式7 N-アルキルピペリジン誘導体 17.1-17.19の合成

【化53】



【0387】

アルキル化11→16についての一般方法

化合物11 (49mg)、臭化アルキル、および炭酸カリウム(100mg) を、窒素下、室温で3時間、無水DMF中で攪拌した。その後、DMFを真空下で除去した。残渣を、DCM と水に分離させた。水層を分離し、DCMで二度抽出した。収集したDCM層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させた。溶媒を除去した後に、粗生成物をTLC (シリカゲル、100% EtOAc)により精製した。

【0388】

次の化合物も、同様の方法で調製した。

4-クロロ-2-フェニル-6-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシメチル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン (16.1) : 57% 収率。

【0389】

4-クロロ-2-フェニル-6-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシメチル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン (16.2) : 31% 収率。

【0390】

4-クロロ-2-フェニル-6-[1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン (16.3) : 55% 収率。

4-クロロ-2-フェニル-6-[1-(4-ブロモベンジル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン (16.4) : 95% 収率。

【0391】

N-{2-[6-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]エチル}アセトアミド (17.1)

C-4塩化物置換についての一般方法に従って、17.1を16.1から5%収率で調製した。 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1.52-1.65 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 5H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.62-2.78 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.56-3.68 (m, 2H), 3.82-3.95 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.67 (t, 1H, J = 5.4Hz), 6.25 (s, 1H), 7.09 (brs, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.42-7.48 (m, 3H), 8.38-8.43 (m, 2H), 9.34 (brs, 1H) ; MS (ES): 499.2(M⁺+1)。

【0392】

N-{2-[6-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]-ピリミジン-4-イルアミノ]エチル}アセトアミド (17.2)

C-4塩化物置換についての一般方法に従って、17.2を16.2から23%収率で調製した。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1.41-1.58 (m, 2H), 1.57-1.67(m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 4H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.57 (t, 1H, J = 5.8Hz), 6.25 (s, 1H), 7.06 (brs, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.40-7.58 (m, 3H), 8.40-8.44 (m, 2H), 9.15 (brs, 1H) ; MS (ES): 513.0(M⁺+1)。

【0393】

N-[2-{6-[1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}エチル]アセトアミド (17.3)

C-4塩化物置換についての一般方法に従って、17.3を16.2から18%収率で調製した。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.57-1.67 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.34 (t, 2H, J = 7.6Hz), 2.62 (t, 2H, J = 8.4Hz), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.53 (t, 1H, J = 5.4Hz), 6.24 (s, 1H), 7.07 (brs, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.40-7.58 (m, 3H), 8.40-8.44 (m, 2H), 8.97 (brs, 1H) ; MS (ES): 527.2 (M⁺+1)。

【0394】

N-(2-{6-[1-(4-ブロモベンジル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}エチル)アセトアミド (17.4)

C-4塩化物置換についての一般方法に従って、17.4を16.4から32%収率で調製した。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.50-1.65 (m, 2H), 1.76-1.96 (m, 5H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.67 (t, 1H, J = 5.4Hz), 6.25 (s, 1H), 7.09 (brs, 1H), 7.21 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.40-7.51 (m, 5H), 8.39-8.44 (m, 2H), 9.70 (brs, 1H) ; MS (ES): 576.9 (M⁺+1)。

【0395】

2-[6-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]アセトアミド (17.5)

アミンとしてグリシンアミドを用いた、C-4塩化物置換についての一般方法に従って、17.5を16.1から43%収率で調製した。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.60-1.78 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 4.38 (d, 2H, J = 5.4Hz), 4.57 (s, 2H), 5.50-5.70 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.47 (brs, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.42-7.48 (m, 3H), 8.38-8.43 (m, 2H), 9.34 (brs, 1H)。

【0396】

N-(2-{2-フェニル-6-[1-(3-フェニルアリル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}エチル)アセトアミド (17.6)

アルキル化11→16についての方法に従って、17.6を14から4%収率で調製した。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.57-1.76 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.82-2.00 (m, 2H), 2.74-2.92 (m, 2H), 3.20-3.38 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.52-3.64 (m, 2H), 3.82-3.94 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.69 (brs, 1H), 6.16-6.34 (m, 2H), 6.59 (d, 1H, J = 15.4Hz), 7.01 (brs, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.40-7.50 (m, 3H), 8.39-8.44 (m, 2H), 9.40 (brs, 1H) ; MS (ES): 525.2 [MH⁺]。

【0397】

N-[2-(6-{1-[2-(2-クロロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミド (17.7)

C-4塩化物置換についての一般方法に従って、17.7を、70%収率で調製した。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.48-1.67 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 5H), 2.23 (t, 2H, J = 9.2Hz), 2.50-2.61 (m, 2H), 2.78-2.94 (m, 4H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.

10

20

30

40

50

83-3.91 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.73 (t, 1H, J = 6.0Hz), 6.26 (s, 1H), 7.11-7.34 (m, 5H), 7.42-7.51 (m, 3H), 8.40-8.45 (m, 2H), 10.30 (brs, 1H) ; MS (ES): 546.8 ($M^+ + 1$)。

【0398】

N-[2-(-6-{1-[2-(2-クロロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミドメタンスルホン酸塩 (17.7・MsOH)

17.7 (315 mg)をメタノール(5 mL)中に溶解させ、5℃に冷却した。メタノール(5 mL)中のメタンスルホン酸(57 mg)を加えた。生じた溶液を、イソプロピルエーテル(20 mL)で希釈し、終夜冷凍庫中に静置した。白色固体(82 mg)が、ろ過後得られた。母液を真空中で濃縮し(浴温10℃)、わずかに茶色がかったオイルを得た。生じたオイルを、無水イソプロピルエーテル中で1時間攪拌すると、246 mgのわずかに茶色がかった固体を得た。生成物の2つのバッチを合わせて、無水エチルエーテル中で攪拌すると324 mg (88% yield)のわずかに茶色がかった固体を得た。mp.153-156 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ 1.80-2.18 (m, 5H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.65-2.90 (m, 5H), 3.20-3.60 (m, 10H), 3.70-3.85 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 6.80 (brs, 1H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.60-7.80 (m, 3H), 8.16-8.35 (m, 2H) ; t_R (方法A) = 11.15 分 ; MS (ES): 546.9 [MH^+]。

【0399】

14の還元的アミノ化についての一般方法

ピペリジン 14(60mg, 0.15mmol)、アルデヒド(45mg, 0.29mmol)、および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (67mg, 0.32mmol)を、メタノール(6mL)中、室温で終夜攪拌する。この反応混合物をろ過し、ろ液を直接TLC板上にチャージし、DCM/MeOH = 4/1で展開する。

【0400】

アミン17.8-17.18を、本方法により調製した。

【0401】

N-[2-(6-{1-[2-(3-クロロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミド (17.8)

10% 収率。 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ 1.50-1.72 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.82-1.96 (m, 2H), 2.26-2.42 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 2H), 2.70-2.86 (m, 4H), 3.22-3.40 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.83-3.91 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.75 (t, 1H, J = 6.0Hz), 6.26 (s, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.40-7.55 (m, 3H), 8.40-8.44 (m, 2H), 9.98 (brs, 1H) ; MS (ES): 546.80 ($M^+ + 1$)。

【0402】

N-(2-{6-[1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシメチル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}エチル)アセトアミド (17.9)

33% 収率。 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) : δ 1.50-1.65 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.60-2.69 (m, 2H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.59 (t, 1H, J = 5.8Hz), 6.23 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, J = 5.8Hz), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.40-7.51 (m, 5H), 8.38-8.43 (m, 2H), 9.39 (brs, 1H) ; MS (ES): 532.8 ($M^+ + 1$)。

【0403】

N-[2-(6-{1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミド (17.10)

10% 収率。 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.72 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.82-1.96 (m, 2H), 2.16-2.30 (2H), 2.16-2.30 (m, 2H), 2.48-2.60 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 4H), 3.22-3.40 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.58 (t, 1H, J = 5.0Hz), 6.24 (s, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 5.0Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.43-7.51 (m, 3H), 8.38-8.43 (m, 2H), 9.11 (brs, 1H) ; MS (ES): 546.8 ($M^+ + 1$)。

【0404】

N-[2-(6-{1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミド (17.11)

18%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.70 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.40-2.62 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 4H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 5H), 4.22 (s, 2H), 5.82 (t, 1H, J = 6.0Hz), 6.27 (s, 1H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.43-7.51 (m, 3H), 8.41-8.45 (m, 2H), 10.25 (brs, 1H) ; MS (ES): 542.9(M⁺+1)。

【0405】

N-[2-(6-{1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミド (17.12)

7%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.80 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.76-2.96 (m, 4H), 3.27-3.50 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80-3.93 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.78 (brs, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.74-6.79 (m, 3H), 6.98 (brs, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 8.40-8.45 (m, 2H), 10.00 (brs, 1H) ; MS (ES): 542.9 (M⁺+1)。

【0406】

N-[2-(6-{1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミド (17.13)

6%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.54-1.72 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 8H), 3.22-3.40 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.80-3.91 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.11 (t, 1H, J = 5.0Hz), 6.31 (s, 1H), 6.83 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.14 (t, 1H, J = 5.0Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.43-7.46 (m, 3H), 8.40-8.43 (m, 2H), 10.90 (brs, 1H) ; MS (ES): 543.0 (M⁺+1)。

【0407】

N-[2-(6-{1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミド (17.14)

14%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.58-1.78 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.82-2.10 (m, 2H), 2.44-2.60 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.82-3.94 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.77 (t, 1H, J = 5.4Hz), 6.27 (s, 1H), 6.90-7.06 (m, 3H), 7.08-7.20 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 3H), 8.38-8.43 (m, 2H), 9.90 (brs, 1H) ; MS (ES): 530.8 (M⁺+1)。

【0408】

N-[2-(6-{1-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミド (17.15)

10%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.48-1.70 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.46-2.64 (m, 2H), 2.74-2.94 (m, 4H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.83-4.00 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.64 (t, 1H, J = 6.0Hz), 6.25 (s, 1H), 6.84-7.20 (m, 4H), 8.38-8.45 (m, 2H), 9.40 (brs, 1H)。

【0409】

N-[2-(6-{1-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミド (17.16)

13%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.48-1.64 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.70-3.01 (m, 6H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.59 (t, 1H, J = 5.8Hz), 6.25 (s, 1H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 7.42-7.52 (m, 3H), 8.39-8.44 (m, 2H), 9.55 (brs, 1H)。

【0410】

N-[2-(6-{1-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミド (17.17)

7%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.58-1.76 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.26-2.50 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.92-3.10 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.64 (t, 1H, J = 5.2Hz), 6.26 (s, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 5.2Hz), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 5H), 8.39-8.44 (m, 2H), 9.50 (brs, 1H)。

【0411】

N-[2-(6-{1-[2-(2-ブロモフェニル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]アセトアミド (17.18)

MS (ES): 590.9 (M⁺+1)

2-(6-{1-[2-(4-クロロフェニル)-エチル]-ピペリジン-4-イルオキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-アセトアミド (17.19)

グリシンアミドを用いる同様の方法により得られた。MS (ES): 518.8 (M⁺+1)。

【0412】

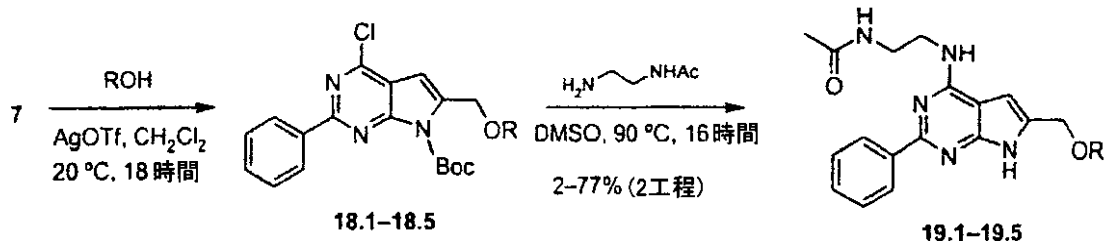
例8：ピペリジン誘導体17の開鎖類似体

ピペリジン誘導体17の一連の開鎖類似体19.1-19.5を、7から2工程で調製した(式8)

【0413】

式8 開鎖N-アルキル誘導体19.1-19.5の合成

【化54】



【0414】

次のアミン、19.1-19.5を、銀を媒介とした臭化物置換および、C-4塩化物置換について的一般方法により調製した。

【0415】

N-(2-(6-{2-[メチル-(3-フェニルアリル)アミノ]エトキシメチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル)アセトアミド (19.1)

2%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.78 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.79 (t, 2H, J = 4.8Hz), 3.38-3.48 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.70 (t, 2H, J = 4.8Hz), 3.82-3.94 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.60 (brs, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.36-6.47 (m, 1H), 6.62 (d, 1H, J = 15.8Hz), 7.20-7.32 (m, 6H), 7.38-7.50 (m, 3H), 8.39-8.44 (m, 2H), 9.60 (brs, 1H) ; MS (ES): 499.1 (M⁺+1)。

【0416】

N-(2-{2-フェニル-6-[2-(3-フェニルプロピルアミノ)エトキシメチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}エチル)アセトアミド TFA 塩 (19.2)

77%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.78-2.10 (m, 5H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.78-3.95 (m, 2H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.28-4.30 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.10-7.25 (m, 5H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.85 (brs, 3H), 8.21-8.25 (m, 2H), 10.13 (brs, 1H)。

【0417】

N-(2-{6-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシメチル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]

10

20

30

40

50

ピリミジン-4-イルアミノ}エチル)アセトアミド (19.3)

40%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.70-1.90 (m, 5H), 2.53 (t, 2H, J = 8.0Hz), 3.30 (t, 2H, J = 6.2Hz), 3.78 (s, 3H), 3.88-3.90 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.64 (t, 1H, J = 5.2Hz), 6.22 (s, 1H), 6.80 (d, 2H, J = 8.4Hz), 6.95-7.20 (m, 3H), 7.40-7.51 (m, 3H), 8.40-8.45 (m, 2H), 10.00 (brs, 1H); MS (ES): 474.0 (M⁺+1)。

【0418】

N-{2-[6-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロポキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}エチル)アセトアミド (19.4)

31%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.61 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 2H), 5.29 (brs, 1H), 5.95 (brs, 1H), 6.05 (brs, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 8H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.41-8.46 (m, 2H), 9.30 (brs, 1H); MS (ES): 460.0(M⁺+1)。

10

【0419】

N-[2-(6-シクロペンチルオキシメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (19.5)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 1.40-1.70 (m, 8H), 1.76 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 5.65 (brt, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.44 (m, 3H), 8.41 (m, 2H); MS (ES): 393.9 [MH⁺]。

【0420】

表2. A_{2B}アンタゴニスト 15、17、および 19。

20

【表 2 - 1】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
15.1		548.67	15.2		562.70
15.3		573.68	17.1		498.63
17.2		512.66	17.3		526.69
17.4		577.53	17.5		470.58
17.6		524.67	17.7		547.11
17.8		547.11	17.9		533.08
17.10		547.11	17.11		542.69
17.12		542.69	17.13		542.69

10

20

30

40

【表 2 - 2】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
17.14		530.65	17.15		565.10
17.16		565.10	17.17		580.66
17.18		591.56	17.19		519.05
19.1		498.63	19.2		486.62
19.3		473.58	19.4		459.55
19.5		393.49			

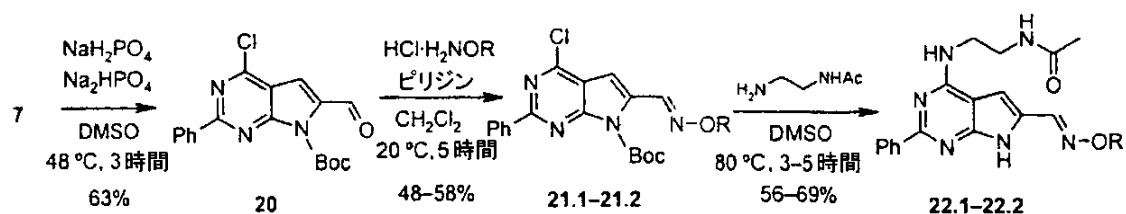
例 9: C-6 オキシムエーテル

オキシムエーテル22は、臭化物7から、コーンブルーム (Kornblum) 酸化を経てアルデヒド20を、続いてオキシムエーテルを形成し、c-4塩化物置換により調製した(式9)。

【0421】

式9. オキシムエーテル22の合成

【化55】



【0422】

4-クロロ-6-ホルミル-2-フェニルピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸tert-ブチルエステル (20)

10

20

30

40

50

臭化物7 (2.00 g, 4.73mmol)、 Na_2HPO_4 (806 mg, 5.68 mmol) および NaH_2PO_4 (227 mg, 1.89 mmol) のDMSO (50 mL)懸濁液を、窒素下で48℃まで加熱する。1時間後、全ての固体が溶解し、さらに反応を2時間続ける。本溶液を、水 (600 mL)中に注ぎ、本混合物をEtOAc(2x150 mL)で抽出する。収集したEtOAc 層を、水(3x400 mL)および食塩水で洗浄し、 MgSO_4 に乾燥させる。ろ過し、濃縮して黄色固体を得て、これをエタノールですりつぶすことで、1.06 g (2.97 mmol, 63%)の表題化合物を黄色固体として得る。MS (ES): m/z 304.7/306.7 (33/10) $[\text{MH}^+ - \text{Boc} - \text{H}_2\text{O} + 2 \text{ MeOH}]$, 272.7/274.7 (100/32) $[\text{MH}^+ - \text{Boc} - \text{H}_2\text{O} + \text{MeOH}]$ 。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ = 1.79 (s, 9H), 7.44 (s, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 8.51-8.60 (m, 2H), 10.39 (s, 1H) ; t_R (方法A) = 10.4 分。

【0423】

10

6-(ベンジルオキシイミノメチル)-4-クロロ-2-フェニルピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸tert-ブチルエステル (21.1)

アルデヒド20 (50 mg, 0.14 mmol)、0-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (26 mg, 0.16 mmol)、およびピリジン (12 mg, 0.15 mmol)の CH_2Cl_2 (2 mL)溶液を室温で5時間攪拌した後に、飽和 NH_4Cl 溶液を加え、この混合物をEtOAc (3x5 mL)で抽出する。収集した抽出層を、食塩水で洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥させる。ヘキサンからの粗生成固体の結晶化により、31 mg (0.067 mmol, 48%) の表題の化合物を無色の固体、一方のオキシム異性体として得る。MS (ES): m/z 463.0/465.0 (90/48) $[\text{MH}^+]$ 、363.1/365.2 (100/32) $[\text{MH}^+ - \text{Boc}]$ 。

【0424】

20

6-(tert-ブトキシイミノメチル)-4-クロロ-2-フェニルピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸tert-ブチルエステル (21.2)

対応するベンジルオキシイミノメチル化合物についての方法に従って、表題の化合物が58%収率で、薄黄色固体として得られた。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): (E)異性体 (85%): δ = 1.39 (s, 9H), 1.77 (s, 9H), 7.06 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 8.48-8.56 (m, 2H), 8.61 (s, 1H) ; (Z)異性体 (15%): δ = 1.45 (s, 9H), 1.78 (s, 9H), 7.05 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 8.48-8.56 (m, 2H), 8.62 (s, 1H)。

【0425】

N-{2-[6-(ベンジルオキシイミノメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (22.1)

30

C-4塩化物置換についての一般方法に従って、表題の化合物が、調製用TLCによる精製後に、黄色泡沫として69%収率で、一方の異性体のみで得られた ; mp 83-87 °C、MS (ES): m/z 429.1(100) $[\text{MH}^+]$; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ = 1.82 (s, 3H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.94 (brs, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.84 (brs, 1H), 7.31-7.52 (m, 8H), 8.05 (s, 1H), 8.37-8.45 (m, 2H), 9.16 (brs, 1H) ; t_R (方法A) = 8.7 分。

【0426】

N-{2-[6-(tert-ブトキシイミノメチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (22.2)

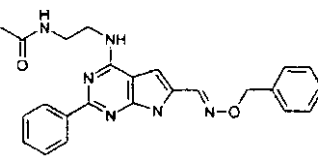
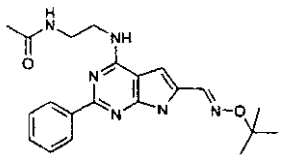
C-4塩化物置換についての一般方法に従って、表題の化合物が、調製用TLCにて精製した後に無色のオイルとして、56%収率で得られた。MS (ES) : m/z 395.2 (100) $[\text{MH}^+]$; t_R (方法A) = 8.5 分。

40

【0427】

表3. A_{2B} アンタゴニスト22

【表 3】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
22.1		428.50	22.2		394.48

10

【0428】

例10: C-6アミド

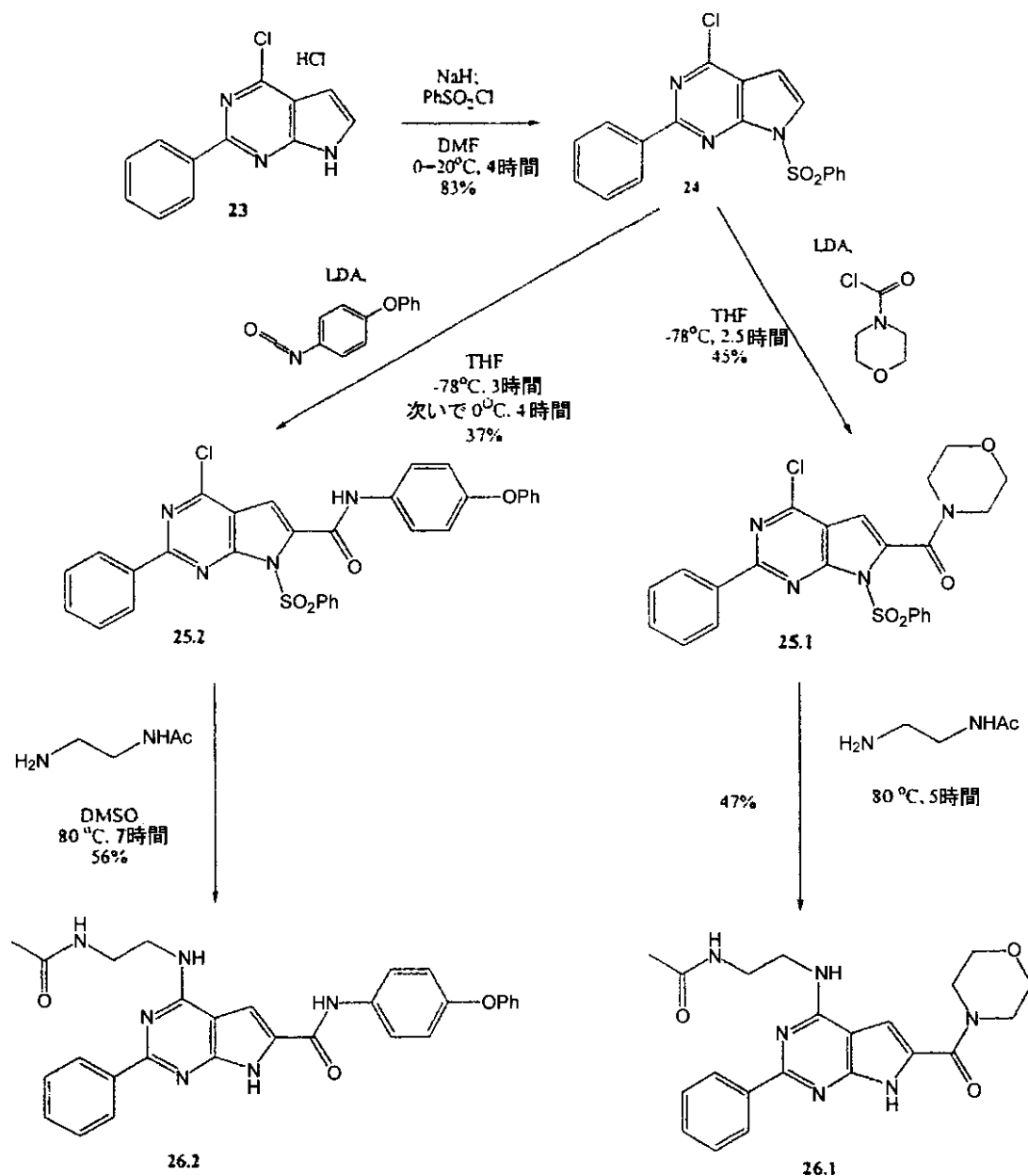
C-6にアミド部分を有するピロロ[2,3-d]ピリミジン26についての鍵中間体は、N-ベンゼンスルホニル-保護されたピロロピリミジン24である。アミド部分は、メタル化およびカルバモイルクロライドもしくはイソシアネートでクエンチすることにより、直接導入することが出来、続いてC-4位の塩化物とアミンとの置換と同時にベンゼンスルホニル基を除去する(式10)。

【0429】

式10. C-6アミド26の合成ルート: 直接アミド形成

20

【化 5 6】



【0430】

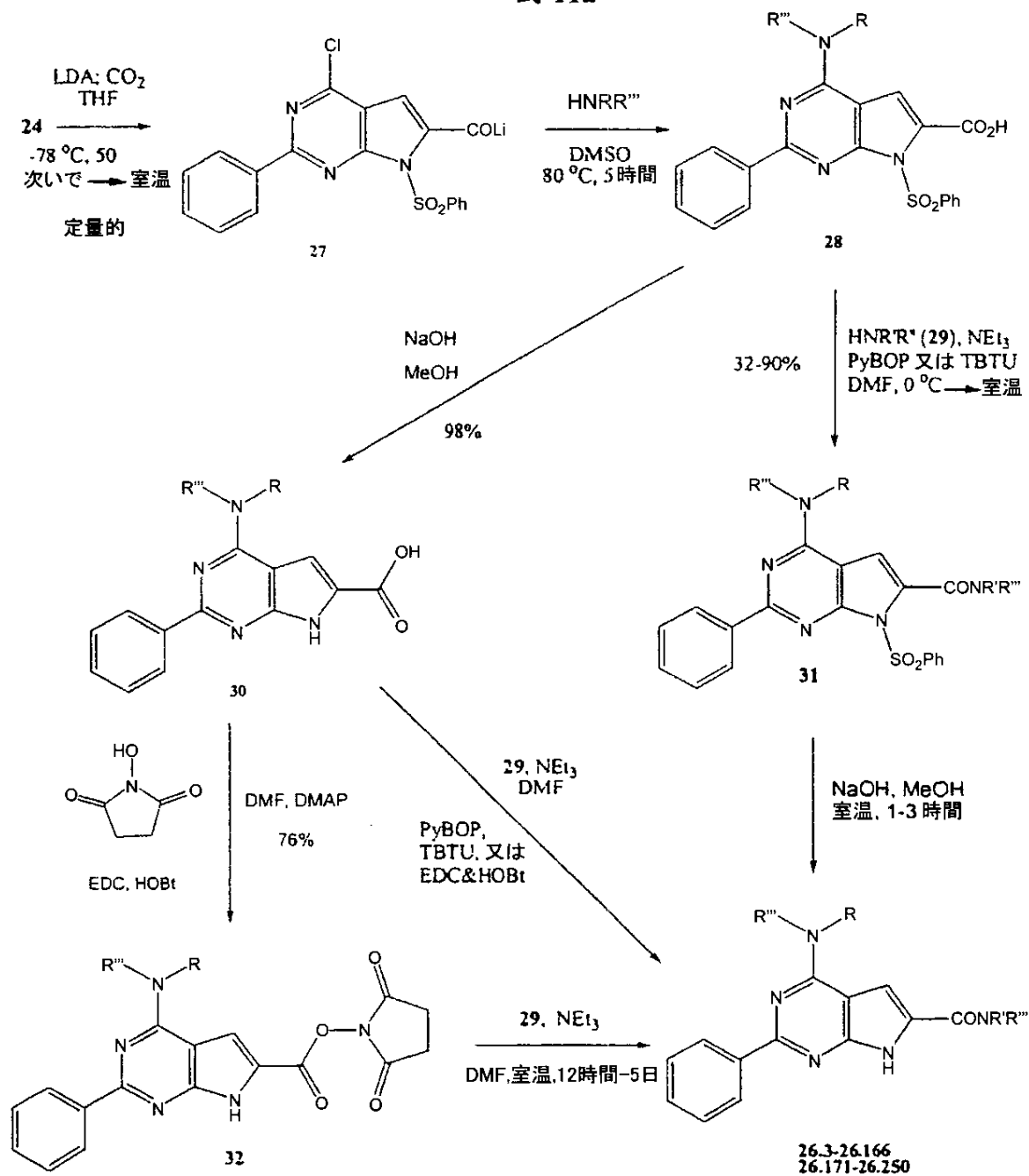
この他に、アニオン24は、二酸化炭素と反応し、リチウム塩27を与え、これ自体が使用されるが、これは遊離酸が容易に脱炭酸するためである。C-4位の塩化物とアミンの置換に続いて、スルホニル基の除去、PyBOP, TBTU, またはEDCを用いるアミドカップリングによって、A_{2B}アンタゴニスト26が得られる。アミド形成は、ヒドロキシスクシンイミドエステル32 (酸30からカップリングのためにEDCおよびHOBtを用いて調製) とアミンの反応により、非常に簡便に行うことができる。最後の2工程 (すなわち、ピロールの脱保護とアミド形成) の順番は、逆にもでき得る (式11a)。選択されたアミドは、そのメタンスルホン酸塩に変換した。

【0431】

式11a-11c. C-6アミド26の合成ルート:CO₂クエンチ

【化 57】

式 11a



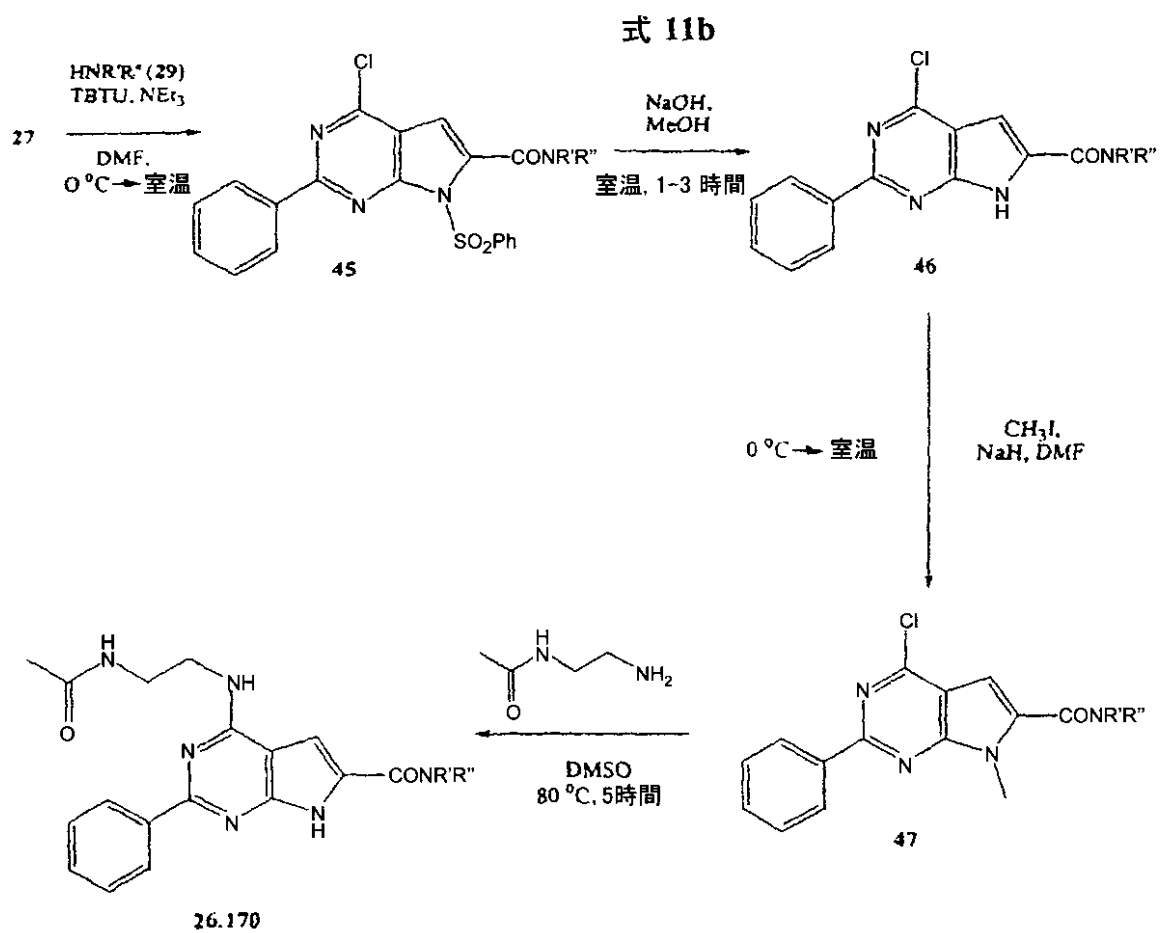
10

20

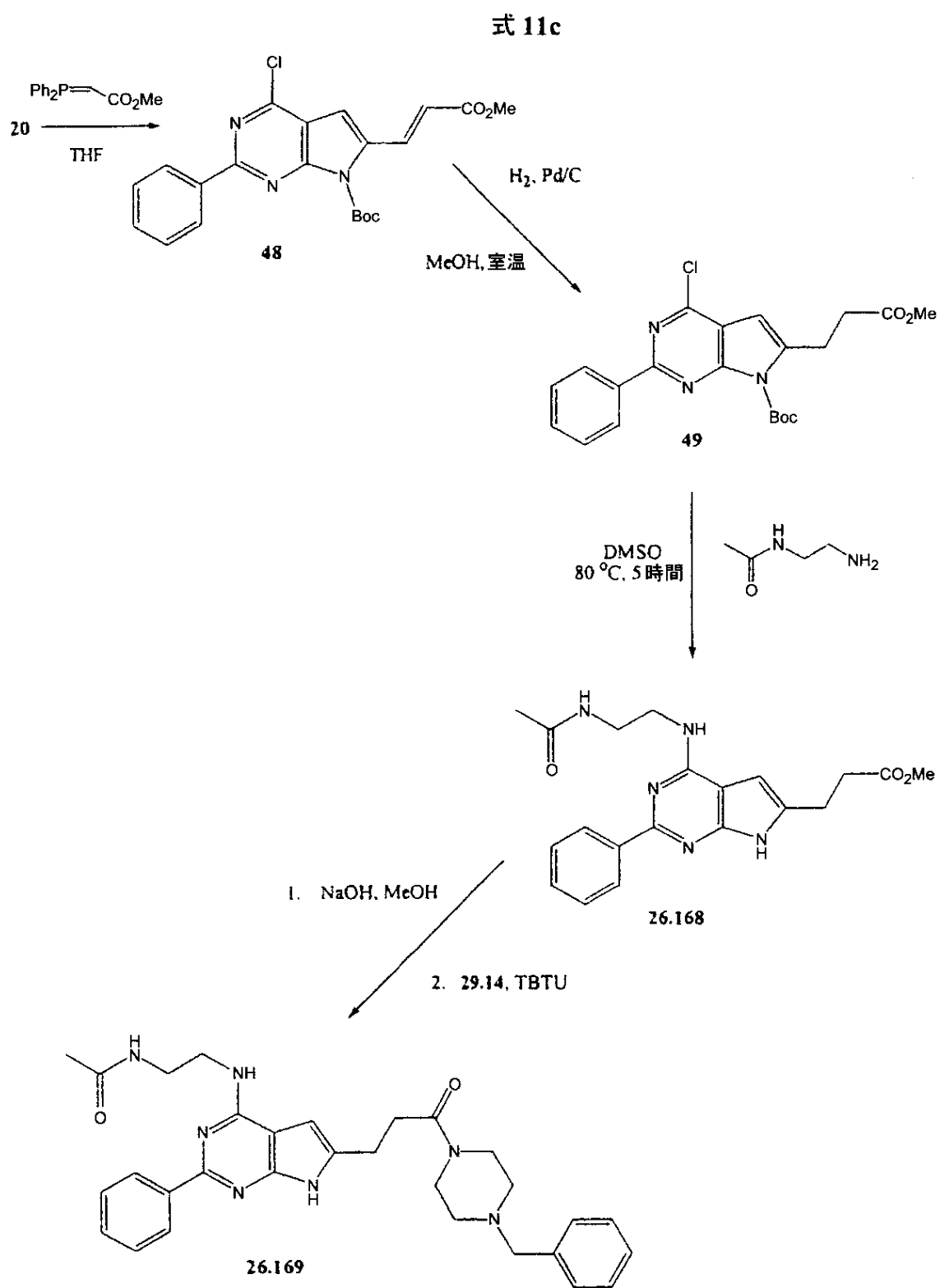
30

40

【化 5 8】



【化 5 9】



【 0 4 3 2 】

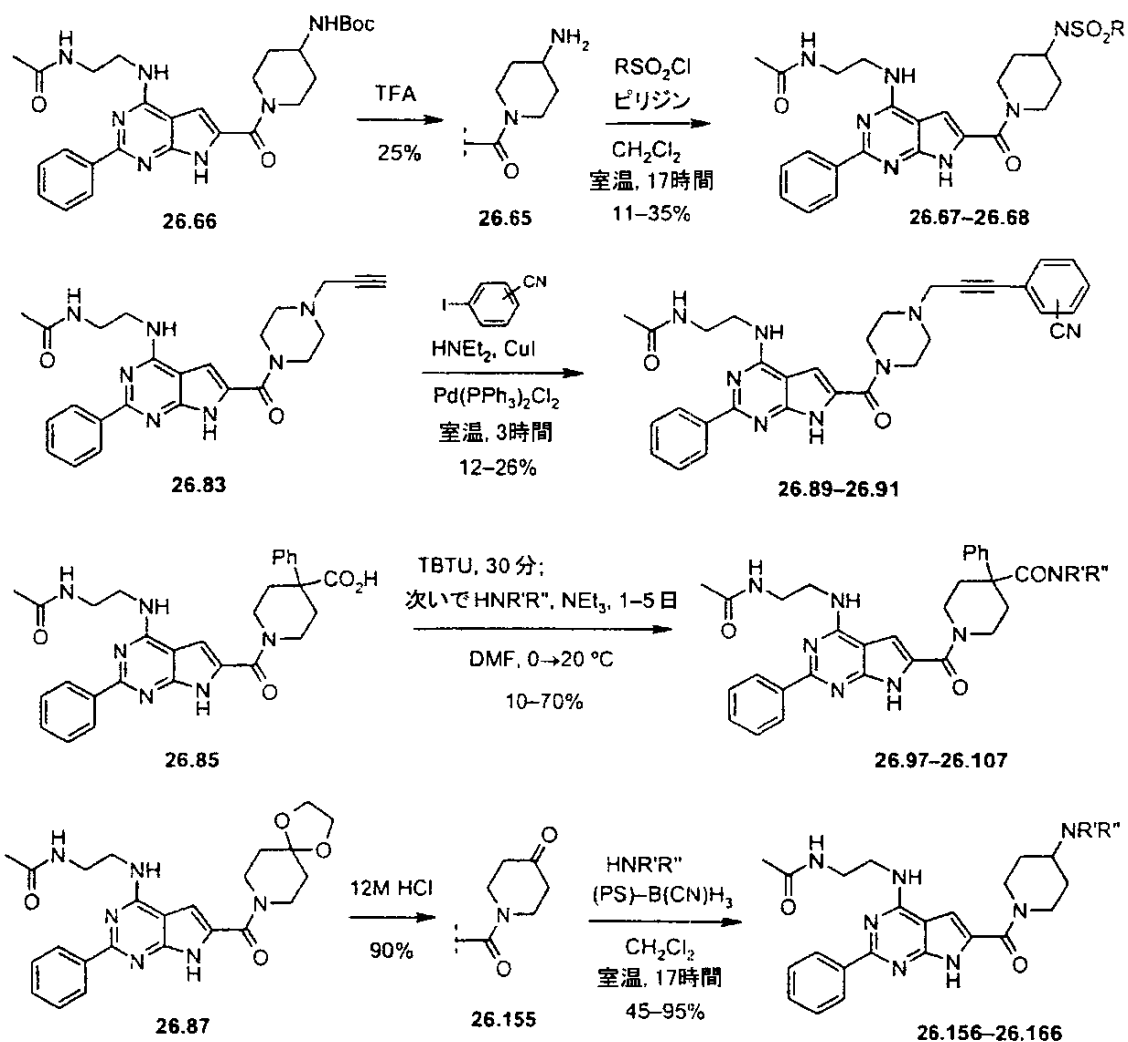
26.167は、5から出発して同様の方法で調製された。

【0433】

いくつかのアミド26を、さらに誘導体化した(式12)。Boc-保護された26.66は、脱保護により26.65にし、スルホニルクロライドと反応させて26.67-26.68を与えた。アセチレン26.83は、ヨウ化アリールと菌頭カップリングを行い26.89-26.91を与えた。酸26.85は、DMF中で、TBTUを用いて一連の1級および2級アミンと結合して、アミド26.97-26.107を与えた。ケタール26.87は、脱保護し、還元剤としてポリマー担持シアノボロヒドリドを用いて、一連の1級および2級アミンと45-95%収率で反応させた。

【0434】

式12. 選択されたC-6アミド26のさらなる誘導体化
【化60】



【0435】

表4. A_{2B} アンタゴニスト 26.1-26.250

10

20

30

40

【表 4 - 1】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.1		408.46	26.2		506.57
26.3		523.64	26.4		464.57
26.5		525.66	26.6		533.03
26.7		498.59	26.8		512.62
26.9		504.98	26.10		566.59
26.11		511.63	26.12		534.67
26.13		515.02	26.14		497.60
26.15		497.60	26.16		562.08
26.17		432.53	26.18		516.58

10

20

30

40

【表 4 - 2】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.19		507.60	26.20		506.57
26.21		521.63	26.22		435.53
26.23		439.57	26.24		553.71
26.25		558.69	26.26		558.69
26.27		512.62	26.28		514.61
26.29		530.61	26.30		553.71
26.31		435.53	26.32		525.66
26.33		539.69	26.34		756.87

10

20

30

40

【表 4 - 3】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.35		484.57	26.36		496.62
26.37		552.56	26.38		501.57
26.39		552.56	26.40		553.46
26.41		623.16	26.42		547.06
26.43		533.03	26.44		727.70
26.45		519.01	26.46		595.11
26.47		609.13	26.48		530.61
26.49		565.68	26.50		489.97
26.51		826.37	26.52		797.33

【表 4 - 4】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.53		522.66	26.54		496.62
26.55		511.63	26.56		539.69
26.57		524.67	26.58		475.60
26.59		531.71	26.60		491.64
26.61		577.49	26.62		482.59
26.63		489.63	26.64		475.60
26.65		421.51	26.66		521.62
26.67		499.60	26.68		475.69

【表 4 - 5】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.69		528.62	26.70		528.62
26.71		518.02	26.72		451.53
26.73		510.60	26.74		512.62
26.75		512.62	26.76		524.62
26.77		517.68	26.78		446.51
26.79		504.60	26.80		551.65
26.81		531.06	26.82		547.06
26.83		445.53	26.84		540.67
26.85		526.60	26.86		462.60

10

20

30

40

【表 4 - 6】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.87		464.53	26.88		510.64
26.89		546.64	26.90		546.64
26.91		546.64	26.92		540.63
26.93		526.64	26.94		550.67
26.95		554.65	26.96		512.62
26.97		525.62	26.98		539.64
26.99		553.67	26.100		615.74
26.101		553.67	26.102		581.72

10

20

30

40

【表 4-7】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.103		565.68	26.104		579.71
26.105		593.74	26.106		595.71
26.107		581.72	26.108		496.62
26.109		540.67	26.110		524.67
26.111		527.65	26.112		594.72
26.113		486.55	26.114		547.06
26.115		580.62	26.116		478.60
26.117		539.64	26.118		568.68

10

20

30

40

【表 4-8】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.119		492.59	26.120		540.63
26.121		542.64	26.122		518.62
26.123		510.60	26.124		542.64
26.125		597.60	26.126		510.60
26.127		512.62	26.128		510.64
26.129		526.64	26.130		526.64
26.131		526.64	26.132		497.60
26.133		560.10	26.134		560.10
26.135		560.10	26.136		538.61

10

20

30

40

【表 4 - 9】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.137		507.00	26.138		512.60
26.139		555.69	26.140		555.69
26.141		555.69	26.142		518.62
26.143		574.09	26.144		574.09
26.145		574.09	26.146		583.10
26.147		554.66	26.148		541.61
26.149		552.64	26.150		541.61
26.151		478.56	26.152		478.56

【表 4-10】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.153		511.63	26.154		559.68
26.155		420.47	26.156		539.69
26.157		525.66	26.158		560.10
26.159		515.62	26.160		526.65
26.161		526.65	26.162		511.63
26.163		525.66	26.164		525.66
26.165		512.62	26.166		526.65
26.167		551.70	26.168		381.44
26.169		525.66	26.170		537.67

10

20

30

40

【表 4 - 1 1】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.171		428.50	26.172		412.45
26.173		454.54	26.174		450.55
26.175		534.62	26.176		497.60
26.177		449.52	26.178		588.72
26.179		435.53	26.180		493.57
26.181		434.55	26.182		593.66
26.183		543.65	26.184		569.67
26.185		539.69	26.186		604.56

【表 4-12】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.187		594.55	26.188		594.55
26.189		497.61	26.190		511.63
26.191		525.66	26.192		539.69
26.193		498.59	26.194		533.03
26.195		528.62	26.196		498.59
26.197		463.54	26.198		454.54
26.199		545.05	26.200		540.63
26.201		454.54	26.202		508.59

10

20

30

40

【表 4 - 1 3】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.203		508.59	26.204		436.52
26.205		472.55	26.206		554.66
26.207		527.63	26.208		458.52
26.209		449.52	26.210		511.63
26.211		527.63	26.212		513.60
26.213		518.02	26.214		501.57
26.215		483.58	26.216		519.56
26.217		511.63	26.218		543.63
26.219		548.05	26.220		547.06

10

20

30

40

【表 4 - 1 4】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.221		509.62	26.222		499.58
26.223		552.47	26.224		530.03
26.225		512.62	26.226		537.63
26.227		537.63	26.228		529.67
26.229		528.58	26.230		518.02
26.231		551.58	26.232		541.61
26.233		497.60	26.234		513.60
26.235		581.51	26.236		537.63
26.237		542.05	26.238		545.67

【表 4 - 1 5】

化合物 #	構造	分子量	化合物 #	構造	分子量
26.239		526.60	26.240		537.63
26.241		542.05	26.242		537.63
26.243		542.05	26.244		537.63
26.245		531.02	26.246		549.08
26.247		513.99	26.248		532.05
26.249		528.02	26.250		546.08

7-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (24)

窒素下で、氷／水浴により冷却した、水素化ナトリウム (780 mg の 60% オイル懸濁液, 19.5 mmol) の乾燥DMF (20 mL) 懸濁液に、ピロロピリミジン23 (2.00 g, 7.52 mmol) のDMF (10 mL) 溶液を5分間に渡り加える。15分後、ベンゼンスルホニルクロライド (1.2 mL, 9.40 mmol) を加えた後に、氷浴を取り除く。4時間後、反応混合物を、氷と飽和NaHC O₃ 溶液の混合物中に注ぎ、沈殿した固体をろ過し、アセトン (3x) およびメタノール (2x) ですりつぶして、2.37 g のベージュ色の固体を得る。この固体は、約10mol-% DMF (83 % 収率に基づいて) を含有し、次の工程に用いることができる；純粋なサンプルも、溶離液としてアセトンを用いたシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって得ることができる。¹H-NMR (CDCl₃) : δ 6.70 (d, J = 4.2Hz, 1H), 7.47-7.68 (m, 6H), 7.76 (d, J = 4.2Hz, 1H), 8.24-8.32 (m, 2H), 8.48-8.56 (m, 2H) ; IR (固体) : ν = 3146cm⁻¹, 1585, 1539, 1506, 1450, 1417, 1386, 1370, 1186, 1176, 1154, 1111, 1015, 919, 726, 683, 616, 607 ; MS (ES) : 372/370(MH⁺) ; mp = 226-227 °C ; C₁₈H₁₂ClN₃O₂S (369.83) : 計算値 C 58.46, H 3.27, N 11.36, Cl 9.59 ; 実測値 C 58.17, H 3.24, N 11.36,

10

20

30

40

50

Cl 9.48。

【0436】

7-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン (25.1)

ドライアイス／アセトンにより冷却した、N-スルホニル化合物24 (100 mg, 0.270 mmol) の乾燥 THF (10 mL) 溶液に、LDA・THF (270 μ L, 1.5M シクロヘキサン溶液, 0.405 mmol) を加える。60分後、モルホリンカルバモイルクロライド (47 μ L, 0.405 mmol) を加える。1.5時間後、反応を、飽和NH₄Cl溶液を加えることにより終結させ、混合物を、EtOAc (3×15 mL) で抽出し、収集したEtOAc層を、水および食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させる。シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって、59 mg (0.12 mmol, 45%) の表題の化合物を、白色固体として得る；mp. 259-260 °C；MS (ES): m/z 483.0/485.0 (100)[MH⁺]；t_R(方法A) = 10.8 分。

10

【0437】

7-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸(4-フェノキシフェニル)-アミド (25.2)

上記の方法に従って、25.2を37%収率で白色固体として得た；mp. 250-253 °C；MS (ES): m/z 581.0/583.0 (100)[MH⁺]；t_R(方法A) = 12.8分。

【0438】

7-ベンゼンスルホニル-4-クロロ-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸リチウム (27)

20

ドライアイス／アセトンにより冷却されたN-スルホニル化合物24 (1.504 g, 4.07 mmol) の乾燥THF (150 mL) 溶液に、LDA・THF (3.8 mL, 1.5M シクロヘキサン溶液, 5.7 mmol) を加える。45分後、二酸化炭素を5分間に渡って溶液中に吹き込み、その後、冷却浴を取り除く。溶液が室温にまで達したら、溶媒を留去し、1.73gの塩27 ((iPr)₂NCO₂Li を含有する) を薄黄色固体として得る。この塩は、精製することなく次の工程に用いる。¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 6.44 (s, 1H), 7.50-7.75 (m, 6H), 8.33-8.40 (m, 2H), 8.53 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 2H)。

【0439】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-7-ベンゼンスルホニル-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]-ピリミジン-6-カルボン酸 (28a)

30

リチウム塩3 (2.02 g, 4.8 mmol) および N-アセチルエチレンジアミン (4.91 g, 48.1 mmol) の乾燥 DMSO (20 mL) 溶液を、窒素下で80°Cに4.5時間加熱する。DMSOおよび過剰なアミンを留去し、2N NaOH (30 mL) を加え、本混合物をEtOAc (4×30 mL) で抽出する。水層を、塩酸水溶液を用いて(最初に、若干の固体が沈殿するまで12Nの塩酸を、後にpHが3-4に到達し、さらなる固体沈殿物が生じなくなるまで2Nの塩酸を用いる)、pH 3-4にまで酸性化する。ベージュ色の固体をろ過し、乾燥させると、1.59 g の28aを与え、これはさらに精製することなく、次の工程に使用する。この原料のLC/MS分析: 83% の 28a、10% の 30a (脱スルホニル化された原料)、6% の脱アセチル-28a；¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.78 (s, 3H), 3.3 (m, 2H; 水のピーク下に隠れている), 3.62 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0-8.1 (brm, 2H, NH), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.40-8.50 (m, 2H)；MS (ES): 480 (MH⁺)。

40

【0440】

7-ベンゼンスルホニル-4-(カルバモイルメチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (28b)

28aについての方法により調製した。MS (ES): m/z 451.7 (100)[MH⁺]；t_R (方法A) = 7.1 分。

【0441】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (30a)

水酸化ナトリウムのメタノール溶液(65 mL, 5M, 325 mmol)を、ピロロピリミジン28a (

50

6.3g, 13.1 mmol)のメタノール (35 mL)溶液に加える。1.5時間後、メタノールを留去する。残渣を、2N NaOH (200 mL)中に溶解させ、Et₂O (2×30 mL)で抽出する。水層を、塩酸水溶液 (いくつかの固体が沈殿するまで、最初は12Nの塩酸、その後、pHが3-4に到達し、さらに固体が沈殿しなくなるまで2Nの塩酸)を用いて、pH 3-4にまで酸性化する。ベージュ色の固体をろ過し、乾燥させると、4.345 g (12.8 mmol, 98%収率) の30aが得られる。本原料のLC/MS分析: 95%の30a、3%の脱アセチル-30a。この原料はさらに精製することなく、使用した。¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.81 (s, 3H), 3.3 (m, 2H, 水のピーク下に隠れている), 3.62 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 8.0-8.1 (brm, 2H, NH), 8.40-8.45 (m, 2H); ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD, 200 MHz): δ = 1.82 (s, 3H), 3.53 (m_c, 2H), 3.87 (t, J = 5.7Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 8.33-8.40 (m, 2H); ¹³C NMR (d₆-DMSO, 50.3 MHz, DEPT135): δ = 22.66 (+), 38.45 (-), 39.53 (-), 102.22 (C_{quart}), 106.11 (C_{quart}), 124.94 (+), 127.65 (+, 2C), 128.09 (+, 2C), 129.53 (C_{quart}), 138.98 (+), 152.02 (C_{quart}), 157.15 (C_{quart}), 159.21 (C_{quart}), 162.14 (C_{quart}), 169.47 (C_{quart}); MS (ES): m/z 339.9 (100)[MH⁺]; t_R (方法A) = 5.0 分。

10

【0442】

4-(カルバモイルメチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (30b)

30aについての方法に従って調製した。MS (ES): m/z 311.9 (100)[MH⁺]; t_R (方法A) = 4.6 分。

20

【0443】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イル エステル (“スクシンイミド”) (32)

酸30a (3.0g, 8.84mmol)、EDC (5.1g, 26.0mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.35g, 8.84mmol)、およびヒドロキシスクシンイミド (3.1g, 26mmol)を、DMF (70mL)中に溶解させた。4-ジメチルアミノピリジン (216mg, 0.2mmol)を加え、室温で攪拌して反応させた。19時間後、反応混合物をEtOAcと水とに分離させた。層を分離させ、水層をEtOAc(3×)で再抽出した。収集したEtOAc抽出物を、水(2×)、食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させ、ろ過し濃縮して黄色泡沫を得た。固体を2度すりつぶし (1度目はエーテルで、2度目はDCMで)、2.92gの薄黄色固体 (76%)を得た。分析用試料は、CHCl₃→15% iPrOHのCHCl₃を用いて溶離する、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって得られた。mp . 230-234 °C (decomp.); C₂₁H₂₀N₆O₅ (436.4):計算値C 57.79, H 4.62, N 19.26 ; 実測値: C 58.06, H 4.81, N 18.99; ¹H NMR(d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 1.78 (s, 3H), 2.87 (s, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.42 (m, 2H); MS(ES): 436.7 (MH⁺); t_R(方法A) = 6.6 分。

30

【0444】

スクシンイミド32からのアミド26合成のための一般方法

スクシンイミド32 (52 mg, 0.12 mmol)、アミン29またはその塩酸塩 (0.14 mmol)、およびトリエチルアミン (22 μL, 0.16 mmol、遊離アミンを使用するならば、塩酸塩を使用する場合の2倍量)の乾燥DMF(2 mL)溶液を、室温で24-48時間攪拌する。その後溶媒を留去し、残渣をEtOAc (15 mL)と水 (10 mL)に分離させ、水層をさらにEtOAc(3×15 mL)で抽出する。収集した有機層を、2N NaOH、水 (2×) および食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させ、ろ過し濃縮する。粗原料を、クロマトグラフィーにより精製し、続いてすりつぶし、又は結晶化させる。

40

【0445】

酸30aからのアミド26合成のための一般方法

TBTU (48 mg, 0.15 mmol)を、氷/水により冷却された、酸30a (41mg, 0.12 mmol)のDMF (1.5 mL)溶液に加える。30分後、アミン29またはその塩酸塩 (0.14 mmol)、およびトリエチルアミン (22 μL, 0.16 mmol、遊離アミンを使用するならば、塩酸塩を用いる場合の2倍量)を加え、冷却浴を取り除き、反応混合物を室温で、TLCにより完全に酸が消費

50

されたことが示されるまで、攪拌する。その後DMFを留去し、残渣をEtOAc (15 mL)と水 (10 mL)に分離させ、水層をさらにEtOAc (3×15 mL)で抽出する。収集した有機層を、2N NaOH、水(2×) および食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させ、ろ過し濃縮する。粗原料を、クロマトグラフィーにより精製し、続いてすりつぶし又は結晶化させる。

【0446】

N-{2-[6-(モルホリン-4-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.1)

C-4塩化物置換についての一般方法に従って、26.1を25.1からオフホワイト色の固体として調製した。mp. 250°C ; MS(ES): m/z 409.2 (100)[MH⁺] ; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.82 (s, 3H), 3.59 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.72-3.80 (m, 4H), 3.83-3.92 (m, 6H), 6.08 (brs, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.80 (brs, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 8.38-8.45 (m, 2H), 9.81 (brs, 1H) ; t_R(方法A) = 5.2 分。

10

【0447】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸(4-フェノキシフェニル)-アミド (26.2)

C-4塩化物置換についての一般方法に従って、26.2を26.1から白色固体として調製した。mp. 250-257 °C (decomp.) ; MS(ES): m/z 506.9 (100)[MH⁺] ; ¹H NMR (DMSO-D₆, 200 MHz): δ = 1.79 (s, 3H), 3.40 (m_c, 2H), 3.65 (q, J = 6.2Hz, 2H), 6.89-7.13 (m, 5H), 7.29-7.48 (m, 6H), 7.76 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.88 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 8.37-8.44 (m, 2H), 10.16 (s, 1H), 12.13 (s, 1H) ; t_R(方法A) = 8.5 分。

20

【0448】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-フェニルアリル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.3)

オフホワイト色の固体。MS(ES): m/z 524.2 (10)[MH⁺], 408.2 (100)[MH⁺ - PhC₃H₃] ; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.81 (s, 3H), 2.61 (m_c, 4H), 3.22 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.60 (q, J = 5.2Hz, 2H), 3.88-3.98 (m, 6H), 5.87 (brs, 1H), 6.28 (dt, J = 15.7, 6.6Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.7Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.80 (brs, 1H), 7.20-7.50 (m, 8H), 8.40-8.45 (m, 2H), 9.45 (brs, 1H) ; t_R (方法A) = 6.0 分。

【0449】

N-{2-[6-(4-ヒドロキシ-4-イソプロピルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.4)

30

白色固体。mp. 140-145 °C (decomp.) ; MS(ES): m/z 465.2 (100)[MH⁺] ; IR(フィルム): ν = 3332 cm⁻¹, 2964, 2877, 1654, 1590, 1574, 1532, 1438, 1387, 1327, 1278, 1255, 1170, 1071, 1026, 936, 776, 750, 706 ; ¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ = 0.96 (d, J = 7.0Hz, 6H), 1.55-1.70 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 3.40-3.56 (m, 4H), 3.83 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.37 (brd, J = 12.0Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 3H), 8.37-8.45 (m, 2H) ; t_R(方法 A) = 5.8 分。

【0450】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-フェニルプロピル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.5)

40

Mp 198-200 °C ; MS(ES) m/z 526.1 (51)[MH⁺] ; IR(フィルム): ν = 3295 cm⁻¹, 3062, 3024, 2929, 2857, 1654, 1589, 1573, 1530, 1454, 1432, 1387, 1328, 1297, 1170, 1132, 1027, 1001, 776, 749, 703 ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.79 (s, 3H), 1.83 (quint, J = 7.4Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.47 (m_c, 4H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 6H), 6.19 (brs, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 7.16-7.42 (m, 8H), 8.37-8.40 (m, 2H), 10.12 (brs, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃/CD₃OD, 50.3 MHz, 付加DEPT135): δ = 22.97 (+), 28.31 (-), 33.50 (-), 40.85 (-), 41.19 (-), 41.35 (-), 53.01 (-), 57.66 (-), 101.95 (2C, +, C_{quart}), 125.85 (+), 126.35 (C_{quart}), 127.96 (+), 128.33 (+), 129.91 (+), 138.64 (C_{quart}), 141.84 (C_{quart}), 150.95 (C_{quart}), 157.59 (C_{quart}), 160.07 (C_{quart}), 161.49 (C_{quart}), 171

50

.42 (C_{quart}) ; t_R (方法 A) = 4.4 分 : $C_{30}H_{35}N_7O_2$ (525.66) : 計算値 C 68.55, H 6.71, N 18.65 ; 実測値 C 68.93, H 6.78, N 18.26。

【0451】

N-(2-{6-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.6)

薄黄色固体。MS(ES): m/z 533/535 (100/37) [MH^+] ; IR(フィルム): $\nu = 3354\text{ cm}^{-1}$, 3062, 2928, 2869, 1653, 1589, 1573, 1529, 1493, 1437, 1388, 1327, 1275, 1208, 1170, 1095, 1026, 1012, 934, 776, 749, 706 ; ^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): $\delta = 1.82$ (brd, $J = 13.0\text{ Hz}$, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.11 (dt, $J = 13.0, 3.8\text{ Hz}$, 2H), 3.42-3.62 (m, 4H), 3.83 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$, 2H), 4.48 (brd, $J = 13.6\text{ Hz}$, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.30-7.54 (m, 7H), 8.38-8.45 (m, 2H) ; t_R (方法 A) = 7.0 分。

10

【0452】

N-{2-[6-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.7)

オフホワイト色の固体、mp 158-162 °C(decomp.)。MS(ES): m/z 499.0 (100) [MH^+] ; IR(フィルム): $\nu = 3308\text{ cm}^{-1}$, 3062, 2948, 2925, 2853, 1653, 1591, 1575, 1534, 1447, 1385, 1328, 1277, 1172, 1108, 1037, 1016, 950, 802, 776, 759, 702 ; ^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): $\delta = 1.82$ (brd, $J = 13.0\text{ Hz}$, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.11 (dt, $J = 13.0, 3.8\text{ Hz}$, 2H), 3.41-3.65 (m, 4H), 3.82 (t, $J = 5.8\text{ Hz}$, 2H), 4.46 (brd, $J = 11.8\text{ Hz}$, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.18-7.54 (m, 8H), 8.38-8.45 (m, 2H) ; t_R (方法 A) = 6.7 分。

20

【0453】

N-{2-[6-(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.8)

オフホワイト色の固体、mp 140-145 °C(decomp.)。MS(ES): m/z 512.9 (100) [MH^+] ; IR(フィルム): $\nu = 3281\text{ cm}^{-1}$, 3065, 2922, 2852, 1654, 1589, 1574, 1532, 1432, 1385, 1327, 1272, 1170, 1084, 1026, 992, 951, 803, 776, 703 ; ^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): $\delta = 1.50$ -1.75 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 3.30-3.56 (m, 4H), 3.82 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 4.30 (brd, $J = 13.2\text{ Hz}$, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.18-7.35 (m, 5H), 7.35-7.55 (m, 3H), 8.38-8.45 (m, 2H) ; t_R (方法 A) = 6.9 分。

30

【0454】

2-{6-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-アセトアミド (26.9)

オフホワイト色の固体、mp 200-205 °C(decomp.)。MS(ES): m/z 504.8/506.9 (100/37) [MH^+] ; IR(フィルム): $\nu = 3309\text{ cm}^{-1}$, 2954, 2926, 2853, 1684, 1613, 1569, 1532, 1455, 1445, 1430, 1383, 1326, 1265, 1203, 1094, 1010, 950, 911, 824, 760, 737, 705 ; ^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): $\delta = 1.80$ -1.90 (m, 2H), 2.08-2.21 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.42-4.55 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 8.38-8.45 (m, 2H) ; t_R (方法 A) = 7.1 分。

【0455】

N-(2-{6-[4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)アセトアミド (26.10)

40

オフホワイト色の固体、mp 145-150 °C。MS(ES): m/z 566.9 (100) [MH^+] ; IR(フィルム): $\nu = 3284\text{ cm}^{-1}$, 2933, 1654, 1591, 1574, 1533, 1435, 1387, 1329, 1278, 1165, 1124, 1075, 1026, 931, 803, 776, 751, 703 ; ^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): $\delta = 1.82$ (brd, $J = 13.0\text{ Hz}$, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.15 (dt, $J = 13.0, 3.8\text{ Hz}$, 2H), 3.42-3.70 (m, 4H), 3.82 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 4.47 (brd, $J = 12.8\text{ Hz}$, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.37-8.45 (m, 2H) ; t_R (方法A) = 7.8 分。

【0456】

50

N-{2-[6-(4-フェネチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.11)

白色固体、mp 226-228 °C。MS(ES): m/z 511.8 (15)[MH⁺], 407.8 (48)[MH⁺ - PhCH=C H₂]; IR (フィルム): ν = 3295 cm⁻¹, 3066, 3027, 2934, 2809, 1654, 1598, 1574, 1533, 1453, 1432, 1387, 1327, 1297, 1170, 1132, 1029, 1000, 776, 749, 703; ¹H NMR (CD₃OD/CDC1₃, 200 MHz): δ = 1.84 (s, 3H), 2.52-2.78 (m, 6H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 6H), 6.19 (brs, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.16-7.38 (m, 5H), 7.38-7.50 (m, 3H), 8.35-8.40 (m, 2H); t_R (方法A) = 4.5 分。

【0457】

N-(2-{6-[4-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.12) 10

白色固体、mp 225-230 °C(decomp.)。MS(ES): m/z 535.3 (10)[MH⁺], 322.0 (52)[MH⁺ - 1-(3-モルホリン-4-イルプロピル)ピペラジン]; t_R (方法 B) = 5.3 分。

【0458】

N-(2-{6-[4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.13)

ベージュ色の固体、mp 172-175 °C。MS(ES): m/z 515.2/517.3 (50/20)[MH⁺]; t_R (方法 A) = 8.9 分。

【0459】

N-{2-[6-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.14) 20

オフホワイト色の固体、mp 235-240 °C(decomp.)。MS(ES): m/z 497.9 (10)[MH⁺], 407.9 (100)[MH⁺ - PhCH₂⁺]; t_R (方法 A) = 4.3 分。

【0460】

2-{2-フェニル-6-[4-(3-フェニルプロピル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-アセトアミド (26.15)

白色固体、mp 213-217 °C。MS(ES): m/z 498.0 (100)[MH⁺]; t_R (方法 A) = 4.3 分。

【0461】

N-[2-(6-{4-[2-(4-クロロフェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.16) 30

オフホワイト色の固体、mp 227-228 °C。MS(ES): m/z 561.9/563.9 (50/22)[MH⁺], 321.9 (85)[MH⁺ - 2-(4-クロロフェノキシ)エチルピペラジン]; t_R (方法 A) = 5.0 分。

【0462】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルアミド (26.17)

オフホワイト色の固体、mp 280-285 °C(decomp.)。MS(ES): m/z 432.9 (100)[MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.3 分。

【0463】

N-(2-{6-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.18) 40

薄黄色固体、mp 150-153 °C。MS(ES): m/z 516.9 (100)[MH⁺]; t_R (方法 A) = 6.9 分。

【0464】

N-{2-[6-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.19)

オフホワイト色の固体、mp 150-155 °C(decomp.)。MS(ES): m/z 508.0 (100)[MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.7 分。

【0465】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カル 50

ボン酸 (3-フェノキシフェニル)-アミド (26.20)

薄黄色固体、mp 140-142 °C。 MS(ES): m/z 506.9 (100)[MH⁺]; t_R (方法 A) = 8.8 分。

【0466】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-フェニルプロピ-2-イニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.21)

オフホワイト色の固体、mp 213-215 °C。 MS(ES): m/z 521.8 (100)[MH⁺], 321.8 (100)[MH⁺ - (3-フェニルプロピ-2-イニル)ピペラジン]; IR (フィルム): ν = 3302 cm⁻¹, 3061, 3022, 2924, 2850, 1654, 1589, 1573, 1531, 1455, 1429, 1386, 1367, 1327, 1298, 1270, 1171, 1135, 1027, 999, 970, 803, 776, 755, 704, 691; ¹H NMR (CDCl₃, 20 0 MHz): δ = 1.80 (s, 3H), 2.73 (m_c, 4H), 3.50-3.61 (m, 4H), 3.80-4.00 (m, 6H), 5.93 (brs, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.82 (brs, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.35-7.55 (m, 5H), 8.37-8.47 (m, 2H), 9.63 (brs, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50.3 MHz, DEPT135): δ = 23.03 (+), 29.66 (-), 40.60 (-), 41.70 (-), 47.67 (-), 51.93 (-), 83.63 (C_{quart}), 85.81 (C_{quart}), 101.97 (+), 102.20 (C_{quart}), 122.70 (C_{quart}), 126.40 (C_{quart}), 128.04 (+), 128.28 (+, 4C), 129.81 (+), 131.69 (+, 4C), 138.70 (C_{quart}), 151.13 (C_{quart}), 157.67 (C_{quart}), 159.89 (C_{quart}), 161.60 (C_{quart}), 171.17 (C_{quart}); t_R (方法 A) = 7.5 分。

【0467】

N-{2-[6-(シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.22)

オフホワイト色の固体、mp 138-140 °C。 MS(ES): m/z 435.8 (100)[MH⁺]; t_R (方法 A) = 3.1 分。

【0468】

(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-(4-ジメチルアミノ-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-メタノン (26.23)

薄黄色固体。 MS (ES) : m/z 439.8 (100) [MH⁺]; t_R (方法A) = 11. 3 分。

【0469】

N-(2-{6-[シス-3,5-ジメチル-4-(3-フェニルプロピル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.24)

薄黄色固体、mp 86-89 °C。 MS(ES): m/z 554.0 (18)[MH⁺], 321.9 (48)[MH⁺ - シス-3,5-ジメチル-4-(3-フェニルプロピル)-ピペラジン]; t_R (方法A) = 5.8 分。

【0470】

N-{2-[6-(4,4-ジフェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.25)

オフホワイト色の固体、mp 254-256 °C。 MS(ES): m/z 558.9 (100)[MH⁺]; t_R (方法 A) = 8.7 分。

【0471】

N-{2-[6-(3,3-ジフェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.26)

白色固体、mp 156-159 °C(decomp.)。 MS(ES): m/z 558.9 (100)[MH⁺]; t_R(方法 A) = 8.8 分。

【0472】

N-{2-[6-(4-メトキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.27)

白色固体、mp 135-138 °C。 MS(ES): m/z 512.9 (100)[MH⁺]; t_R(方法 A) = 7.7 分。

【0473】

N-(2-{6-[4-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.28)

オフホワイト色の固体、mp 283-284 °C(decomp.)。 MS(ES): m/z 515.0 (100)[MH⁺];

IR(フィルム): $\nu = 3286 \text{ cm}^{-1}$, 3059, 2940, 2868, 1649, 1589, 1573, 1531, 1509, 1447, 1432, 1386, 1327, 1299, 1271, 1220, 1168, 1105, 1068, 954, 837, 803, 776, 732, 705; $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 200 MHz): $\delta = 1.20\text{--}1.40$ (m, 2H), 1.75–1.90 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.58 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.99 (brs, 2H), 3.48–3.55 (m, 2H), 3.82–3.90 (m, 2H), 4.57 (brd, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.94–7.16 (m, 4H), 7.44–7.52 (m, 3H), 7.80 (brs, 1H), 8.30–8.39 (m, 2H); t_R (方法 A) = 8.1 分。

【0474】

N-[2-(6-{4-[(4-フルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-ピペリジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.29)

オフホワイト色の固体、mp 135–145 °C(decomp.)。MS(ES): m/z 530.8 (100)[MH^+]; t_R (方法 A) = 6.9 分。

【0475】

N-(2-{6-[トランス-2,5-ジメチル-4-(3-フェニルプロピル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.30)

オフホワイト色の固体、mp 98–100 °C。MS (ES): m/z 553.9 (48)[MH^+], 321.8 (79)[$\text{MH}^+ - \text{トランス-2,5-ジメチル-4-(3-フェニルプロピル)-ピペラジン}$]; t_R (方法A) = 5.7 分。

【0476】

N-{2-[6-(トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.31)

黄色がかった固体、mp 120–125 °C。MS (ES): m/z 436.0 (18)[MH^+], 321.9 (100)[$\text{MH}^+ - \text{トランス-2,5-ジメチルピペラジン}$]; t_R (方法 B) = 8.8 分。

【0477】

N-{2-[6-(4-ベンジル-シス-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.32)

白色固体、mp 196–198 °C。MS (ES): m/z 526.0 (29)[MH^+], 435.9 (100)[$\text{MH}^+ - \text{PhCH}_2^+$]; t_R (方法A) = 5.1 分。

【0478】

N-{2-[6-(シス-3,5-ジメチル-4-フェネチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.33)

オフホワイト色の固体、mp 110–115 °C(decomp.)。MS(ES): m/z 540.0 (82)[MH^+], 435.8 (73)[$\text{MH}^+ - \text{PhCHCH}_2$], 321.8 (100)[$\text{MH}^+ - \text{シス-3,5-ジメチル-4-フェネチルピペラジン}$]; t_R (方法 A) = 5.4 分。

【0479】

N-[2-(6-{4-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-トランス-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.34)

白色固体。MS(ES): m/z 757.1 (10)[MH^+], 436.0 (9)[N-{2-[6-(シス-3,5-ジメチル-4-フェネチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド $\cdot\text{H}^+$], 379.1 (100)[$\text{MH}^+ - \text{N-{2-[6-(シス-3,5-ジメチル-4-フェネチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド}$]; t_R (方法 A) = 6.6 分。

【0480】

N-{2-[2-フェニル-6-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.35)

オフホワイト色の固体、mp 223–226 °C(decomp.)。MS(ES): m/z 484.9 (22)[MH^+], 321.9 (100)[$\text{MH}^+ - \text{ピリジン-2-イル-ピペラジン}$]; t_R (方法 A) = 4.8 分。

【0481】

N-{2-[6-(3-メチル-3-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3

10

20

30

40

50

-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル}-アセトアミド (26.36)

Mp 140-145 °C。MS (ES): m/z 497.0 (100)[MH⁺]; IR (フィルム): ν = 3294 cm⁻¹, 3063, 2936, 2861, 1654, 1590, 1573, 1531, 1432, 1386, 1327, 1296, 1271, 1168, 908, 776, 762, 730, 701; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.2-1.3 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 3H), 3.8-4.1 (m, 5H), 5.85 (brs, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.87 (brs, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H), 8.40-8.50 (m, 2H), 9.40 (s, 1H); t_R(方法A) = 8.1 分。

【0482】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.37)

10

オフホワイト色の固体、mp 225-228 °C。MS(ES): m/z 553.0 (100)[MH⁺]; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.79 (s, 3H), 3.26 (m_c, 4H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.85 (brs, 4H), 7.00 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.83 (brs, 1H), 8.05 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 8.38-8.42 (m, 2H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H); t_R (方法A) = 7.6 分。

【0483】

N-(2-{6-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.38)

Mp 234 °C。MS(ES): m/z 502.0 (100)[MH⁺], 321.9 (84)[MH⁺ - 1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン]; IR (film): ν = 3301 cm⁻¹, 3049, 2923, 2861, 1654, 1590, 1574, 1532, 1508, 1430, 1387, 1328, 1277, 1232, 1164, 1027, 916, 828, 816, 776, 731, 706; ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD, 200 MHz): δ = 1.79 (s, 3H), 3.21 (m_c, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.86 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.04 (m_c, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.9-7.1 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.75 (brs, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H); t_R(方法A) = 7.5 分。

20

【0484】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.39)

オフホワイト色の固体、mp 270-273 °C。MS(ES): m/z 553.0 (100)[MH⁺]; t_R (方法A) = 8.0 分。

【0485】

30

N-(2-{6-[4-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.40)

MS(ES): m/z 552.9/554.9/556.9 (100/71/14)[MH⁺], 321.9 (83)[MH⁺ - ピリジニルピペラジン]; IR (フィルム): ν = 3282 cm⁻¹, 3080, 2962, 2926, 2854, 1652, 1598, 1574, 1532, 1434, 1383, 1328, 1282, 1241, 1149, 1026, 933, 806, 777, 750, 706; ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD, 200 MHz): δ = 1.80 (s, 3H), 3.45 (m_c, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.04 (m_c, 4H), 6.82 (s, 1H), 7.30-7.55 (m, 3H), 8.30-8.40 (m, 4H); t_R(方法A) = 7.2 分。

【0486】

N-(2-{6-[4-(2'-クロロビフェニル-2-イル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.41)

40

MS(ES): m/z 623.0/625.0 (100/38)[MH⁺]; IR(フィルム): ν = 3306 cm⁻¹, 3022, 2945, 2924, 1652, 1591, 1574, 1537, 1434, 1384, 1328, 1286, 1243, 1071, 1016, 776, 753, 704; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.80 (s, 3H), 1.8-2.3 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.3-3.6 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.31 (m_c, 2H), 5.81 (m_c, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.88 (brs, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.25-7.50 (m, 9H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35-8.45 (m, 2H), 9.47 (brs, 1H); t_R(方法A) = 8.9 分。

【0487】

N-(2-{6-[4-(2-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.42)

50

白色固体、mp. 201-202 °C。MS(ES): m/z 547.0/549.0 (100/38)[MH⁺]; IR (フィルム): ν = 3312 cm⁻¹, 3034, 2934, 1653, 1599, 1574, 1534, 1433, 1390, 1328, 1286, 1252, 1071, 1016, 776, 754, 705; ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD, 200 MHz): δ = 1.78 (s, 3H), 1.99 (m_c, 2H), 2.52 (brd, J = 12.8 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.51 (brd, J = 11.2 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 4H), 8.35-8.45 (m, 2H); t_R(方法A) = 7.2 分; C₂₉H₃₁ClN₆O₃ (547.06): 計算値 C 63.67, H 5.71, N 15.36, Cl 6.48; 実測値 C 63.54, H 5.74, N 15.40, Cl 6.65。

【0488】

N-(2-{6-[4-(2-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド メタンスルホン酸塩 (26.42・MsOH)

10

26.42 (1.570 g, 2.87 mmol)を乾燥メタノール(25 mL)中に溶解させ、この溶液をろ過し、フラスコと漏斗を、さらなるメタノール(5 mL)ですすぎ洗う。メタンスルホン酸 (290 mg, 3.01 mmol)を加え、10 mLのメタノールを留去し、エーテルを、持続的な沈殿が丁度形成されるまで加える(85 mL)。1時間室温で静置した後に、終夜-20 °Cに冷却することにより、完全に結晶化させる。固体をろ過し乾燥させると、1.613 g (2.508 mmol, 87%)の塩が、白色固体として得られる; mp. 190-191 °C。

【0489】

N-(2-{6-[4-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.43)

20

MS(ES): m/z 533.0/535.0 (100/36)[MH⁺]; IR (フィルム): ν = 3312 cm⁻¹, 3054, 2961, 2924, 2857, 1658, 1598, 1574, 1533, 1431, 1388, 1328, 1274, 1170, 1016, 776, 756, 705; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.78 (s, 3H), 2.09 (brd, J = 12.8 Hz, 2H), 2.38 (brdt, J = 3.6, 12.6 Hz, 2H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.54 (brd, J = 13.2 Hz, 2H), 6.31 (brs, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.15-7.60 (m, 8H), 8.35-8.45 (m, 2H); t_R(方法A) = 6.5 分。

【0490】

2-{6-[4-(2-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-1-[4-(2-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-イル]-エタノン (26.44)

30

オフホワイト色の固体。MS (ES): m/z 727.1/729.1/731.1 (100/69/14)[MH⁺]; t_R(方法A) = 11.3 分。

【0491】

2-{6-[4-(2-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-アセトアミド (26.45)

MS(ES): m/z 519.0/521.0 (100/37)[MH⁺]; IR(フィルム): ν = 3310 cm⁻¹, 3024, 2960, 2936, 2873, 1673, 1590, 1573, 1532, 1446, 1431, 1389, 1324, 1298, 1285, 1199, 1071, 1016, 776, 754, 705; ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD, 200 MHz): δ = 2.05 (m, 2H), 2.57 (brd, J = 13.6 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.45-3.65 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.45-4.60 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 7H), 8.32-8.40 (m, 2H); t_R(方法A) = 7.5 分。

40

【0492】

2-{6-[4-(2'-クロロビフェニル-2-イル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-アセトアミド (26.46)

m/z 595.0/597.0 (100/38)[MH⁺]; IR(フィルム): ν = 3362 cm⁻¹, 3023, 2924, 2850, 1669, 1594, 1573, 1532, 1463, 1438, 1388, 1324, 1284, 1071, 1017, 803, 755, 705; ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD, 200 MHz): δ = 1.75-2.25 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.3-3.6 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.25-7.50 (m, 9H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.35-8.45 (m, 2H); t_R(方法A) = 8.9 分。

50

【0493】

N-(2-{6-[4-(2'-クロロビフェニル-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.47)

MS(ES): m/z 609.0/611.0 (100/38)[MH⁺]; IR(フィルム): ν = 3352 cm⁻¹, 3022, 2924, 1652, 1599, 1575, 1538, 1463, 1451, 1382, 1328, 1272, 1112, 1015, 754, 705; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.79 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 4H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.60 (m_c, 2H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.43 (m_c, 2H), 5.96 (brs, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.90-7.07 (m, 1H), 7.25-7.57 (m, 10H), 8.35-8.45 (m, 2H), 9.62 (brs, 1H); t_R(方法 A) = 7.8 分。

【0494】

10

N-(2-{6-[4-(4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.48)

白色固体、mp 134-137 °C。MS(ES): m/z 531.0 (100)[MH⁺]; IR(フィルム): ν = 3305 cm⁻¹, 3056, 2932, 2824, 1651, 1599, 1574, 1533, 1447, 1432, 1387, 1327, 1280, 1223, 1163, 1071, 1025, 900, 834, 776, 751, 706; ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD, 200 MHz): δ = 1.78 (s, 3H), 1.92 (dt, J = 4.8, 12.8 Hz, 2H), 2.14 (brd, J = 13.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.49 (brd, J = 13.2 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.06 (app t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 8.35-8.45 (m, 2H); t_R(方法A) = 7.4 分。

【0495】

20

N-{2-[6-(2-ベンジル-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.49)

白色固体、mp 140 °C(decomp.)。MS(ES): m/z 565.9 (100)[MH⁺]; t_R(方法A) = 6.9 分。

【0496】

2-{6-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-アセトアミド (26.50)

MS(ES): m/z 489.9/491.9 (100/34)[MH⁺]; t_R(方法A) = 7.6 分。

【0497】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (2-{6-[4-(2-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アミド (26.51)

30

白色固体、mp. 180-185°C(decomp.)。MS(ES): m/z 826.0/828.0 (52/21)[MH⁺]; t_R(方法 A) = 8.2 分。

【0498】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (2-{6-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アミド (26.52)

オフホワイト色の固体。MS(ES): m/z 797.0/799.0 (6/3)[MH⁺]; t_R(方法 A) = 8.3 分。

40

【0499】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-フェニルアリル)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.53)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.79 (m, 7H), 2.21 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 2.33 (m, 1H), 3.00 (brs, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.59 (brs, 2H), 3.90 (brs, 2H), 4.58 (brs, 2H), 5.99 (brs, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.99 (brs, 1H), 7.24-7.46 (m, 8H), 8.40 (m, 2H), 9.70 (brs, 1H); MS(ES) 522.8 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 9.2 分。

【0500】

N-{2-[6-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミ

50

ジン-4-イルアミノ}-エチル}-アセトアミド (26.54)

白色固体、mp. 260-261 °C。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.78 (m, 7H), 2.54 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 2.91 (brs, 2H), 3.56 (brs, 2H), 3.84 (brs, 2H), 4.53 (d, 2H, J = 13.6 Hz), 6.40 (brs, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.12-7.45 (m, 9H), 8.40 (q, 2H, J = 2.2 Hz), 9.98 (brs, 1H); MS(ES) 496.8 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 8.6 分; C₂₉H₃₂N₆O₂ · 0.33H₂O (502.57): 計算値 C 69.30, H 6.55, N 16.72; 実測値 C 69.46, H 6.48, N 16.70。

【0501】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (1-ベンジルピペリジン-4-イル)-アミド (26.55)

10

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.61-2.05 (m, 7H), 2.18 (m, 2H), 2.89 (d, 2H, J = 12 Hz), 3.56 (s, 2H), 3.60 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 3.87 (brs, 2H), 3.99 (brs, 1H), 6.22 (brs, 1H), 6.33 (brs, 1H), 6.68 (b, 1H), 6.86 (brs, 1H), 7.26-7.45 (m, 9H), 8.40 (q, 2H, J = 3.2 Hz), 9.64 (brs, 1H); MS(ES) 512.1 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 4.9 分。

【0502】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(4-フェニルブチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.56)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.52-1.68 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 2.37 (t, 2H, J = 7 Hz), 2.44 (brs, 4H), 2.63 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.54 (brs, 2H), 3.81 (brs, 6H), 6.28 (brs, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.12-7.44 (m, 9H), 8.40 (q, 2H, J = 4.2 Hz), 10.40 (brs, 1H); MS(ES) 540.1 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 4.9 分。

20

【0503】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-フェニルプロピル)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.57)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.17-1.38 (m, 5H), 1.58-1.69 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 2.61 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.00 (brs, 2H), 3.55 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 3.86 (brs, 2H), 4.53 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 6.05 (brs, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.03 (brs, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.33-7.48 (m, 3H), 8.40 (q, 2H, J = 3.2 Hz), 9.81 (brs, 1H); MS(ES) 524.9 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 9.6 分。

30

【0504】

N-{2-[2-フェニル-6-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボニル)-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.58)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.62-2.00 (m, 7H), 1.84 (s, 3H), 2.74 (brs, 4H), 3.03 (t, 2H, J = 14 Hz), 3.62 (m, 2H), 3.91 (brs, 2H), 4.49 (d, 2H, J = 13.6 Hz), 6.57 (brs, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 8.42 (q, 2H, J = 3.2 Hz), 9.90 (brs, 1H); MS(ES) 475.9 [MH⁺]; t_R (方法A) = 3.7 分。

【0505】

N-(2-{6-[4-(3-シクロヘキシルプロピル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.59)

40

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.90 (t, 2H, J = 10.1 Hz), 1.19 (d, 6H, J = 7.4 Hz), 1.50 (brs, 2H), 1.67 (d, 5H, J = 10.6 Hz), 1.77 (s, 3H), 2.33 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.47 (brs, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.82 (brs, 6H), 6.28 (brs, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.42 (m, 3H), 8.37 (m, 2H), 10.44 (brs, 1H); MS(ES) 532.0 [MH⁺]; t_R(方法A) = 5.1 分。

【0506】

N-(2-{6-[4-(4-メチルベンチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.60)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.87 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.20 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.33 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.44 (brs, 4H), 3.47 (brs, 2H), 3.78

50

(brs, 6H), 6.60 (brs, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.41 (brs, 4H), 8.35 (brs, 2H), 11.11 (brs, 1H); MS(ES) 492.3 [MH⁺]; t_R(方法A) = 4.5 分。

【0507】

N-(2-{6-[4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.61)

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz) δ 1.80 (brs, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.83 (t, 2H, J = 6 Hz), 4.51 (d, 2H, J = 12.4 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 7H), 8.42 (m, 2H); MS(ES) 576.5/578.4 [MH⁺]; t_R(方法A) = 7.5 分。

【0508】

N-{2-[2-フェニル-6-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.62)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.63-1.89 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 2.73 (t, 1H, J = 10.7 Hz), 2.94 (brs, 2H), 3.46 (brs, 2H), 3.71 (brs, 2H), 4.63 (d, 2H, J = 12.6 Hz), 6.34 (brs, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.15-7.41 (m, 9H), 8.37 (brs, 2H), 11.12 (brs, 1H); MS(ES) 483.0 [MH⁺]; t_R(方法A) = 7.7 分。

【0509】

N-{2-[6-([1,4']ピペリジニル-1'-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.63)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.44 (brs, 2H), 1.70 (brs, 6H), 1.83 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 2.63 (brs, 4H), 2.91 (brs, 3H), 3.62 (brs, 2H), 3.91 (brs, 2H), 4.60 (d, 2H, J = 11.4 Hz), 6.74 (brs, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.42 (m, 4H), 8.40 (m, 2H), 10.30 (brs, 1H); MS(ES) 489.8 [MH⁺]; t_R(方法A) = 3.9 分。

【0510】

N-{2-[6-(4-シクロペンチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.64)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.51-1.71 (m, 8H), 1.80 (s, 3H), 2.56 (brs, 4H), 3.33 (t, 1H), 3.59 (m, 6H), 6.12 (brs, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 7.44 (m, 3H), 8.41 (m, 2H), 9.98 (brs, 1H); MS(ES) 475.9 [MH⁺]; t_R(方法A) = 4.0 分。

【0511】

N-{2-[6-(4-アミノピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.65)

26.66から、TFA中で攪拌し、続いて基本的な処理をすることにより調製した; 25% 収率。¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz) δ 1.42 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.97 (brs, 2H), 3.15 (m, 3H), 3.53 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.83 (t, 2H, J = 6 Hz), 4.50 (d, 2H, J = 13.6 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 8.40 (m, 2H), 9.98 (brs, 1H); MS(ES) 421.8 [MH⁺]; t_R(方法A) = 3.2 分。

【0512】

{1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]ピペリジン-4-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (26.66)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.61 (brs, 4H), 1.82 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 3.19 (t, 2H, J = 11.2 Hz), 3.60 (q, 2H, J = 5 Hz), 3.74 (brs, 1H), 3.91 (m, 2H), 4.50 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 5.97 (brs, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.79 (brs, 1H), 7.45 (m, 3H), 8.43 (m, 2H), 9.44 (brs, 1H); MS(ES) 522.0 [MH⁺]; t_R(方法A) = 7.2 分。

【0513】

N-{2-[6-(4-メタンスルホニルアミノピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.67)

26.65とメタンスルホニルクロライドから11% 収率で調製した。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.49 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.25 (brs, 2H), 3.43 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 3.50 (m, 1H), 3.74 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 4.31 (d, 2H, J

10

20

30

40

50

= 13.6 Hz), 6.83 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 8.43 (m, 2H); MS(ES) 500.0 [MH⁺]; t_R(方法A) = 5.4 分。

【0514】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.68)

26.65とトシルクロライドから35% 収率で調製した。 ¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz) δ 1.80 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.43 (brs, 2H), 2.49 (s, 3H), 3.54 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.89 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 4.23 (d, 2H, J = 14.4 Hz), 7.07-7.97 (m, 8H), 8.21 (m, 2H); MS(ES) 576.1 [MH⁺]; t_R(方法A) = 7.2 分。

【0515】

10

N-(2-{6-[4-ヒドロキシ-4-(3-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.69)

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz) δ 1.80 (brs, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.49 (brs, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.44 (d, 2H, J = 12.8 Hz), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.26 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.42-7.47 (m, 3H), 8.41 (m, 2H); MS(ES) 529 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 7.2 分。

【0516】

N-(2-{6-[4-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.70)

20

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz) δ 1.74 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 1.81 (brs, 1H), 1.85 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), .52 (brs, 4H), 3.80 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 3.85 (s, 3H), 4.43 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 6.92-7.01 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 8.41 (m, 2H); MS(ES) 529.0 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 6.7 分。

【0517】

N-(2-{6-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.71)

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz) δ 1.86 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.53 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.84 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.99 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 6.95-6.99 (m, 3H), 7.20 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.42-7.44 (m, 3H), 8.41 (m, 2H); MS(ES) 517.9/519.9 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 8.8 分; C₂₇H₂₈ClN₇O₂ (518.02): 計算値 C 62.60, H 5.45, N 18.93, Cl 6.84; 実測値 C 62.66, H 5.46, N 18.39, Cl 6.49。

30

【0518】

N-(2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.72)

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz) δ 1.86 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 3.52 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.71 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.85 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 3H), 8.39 (m, 2H); MS(ES) 451.9 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 3.6 分。

【0519】

N-{2-[6-(4-ベンゾイルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.73)

40

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.76 (s, 3H), 1.89 (brs, 3H), 3.19 (brs, 2H), 3.49 (brs, 4H), 3.77 (brs, 2H), 4.45 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 6.55 (brs, 3H), 6.74 (s, 1H), 7.43-7.62 (m, 6H), 7.90 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 8.38 (brs, 2H), 10.67 (brs, 1H); MS(ES) 510.9 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 7.5 分。

【0520】

N-(2-{6-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.74)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.68 (brs, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.90 (d, 2H, J = 11.6 Hz), 3.20 (m, 3H), 3.55 (brs, 2H), 3.83 (brs, 5H), 4.77 (brs, 2H), 6.22 (brs, 1

50

H), 6.74 (brs, 1H), 6.89 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 7.16 (t, 3H, J = 8.8 Hz), 7.43 (brs, 3H), 8.40 (brs, 2H), 10.20 (brs, 1H); MS(ES) 512.9 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 8.3 分。

【0521】

N-(2-{6-[4-(ヒドロキシフェニルメチル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.75)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.29 (brs, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.83-2.08 (m, 2H), 2.87 (brs, 2H), 3.53 (brs, 2H), 3.81 (brs, 2H), 4.33 (d, 1H, J = 7 Hz), 4.52 (t, 2H, J = 15 Hz), 6.43 (brs, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.26-7.31 (m, 5H), 7.42 (t, 3H, J = 2.9 Hz), 8.32 (m, 2H); MS(ES) 512.9 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 6.8 分。

10

【0522】

N-{2-[6-(4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.76)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.82 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.01 (brs, 2H), 2.45 (brs, 2H), 3.58 (brs, 4H), 3.87 (brs, 2H), 4.20 (brs, 2H), 6.24 (brs, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.90 (brs, 1H), 7.21-7.43 (m, 7H), 8.37 (brs, 2H), 9.74 (brs, 1H); MS(ES) 524.9 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 7.6 分。

【0523】

N-(2-{6-[4-(2-シクロヘキシルエチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.77)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.94 (t, 2H, J = 10.8 Hz), 1.20-1.44 (m, 7H), 1.67-1.73 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 2.46 (m, 6H), 3.53 (brs, 2H), 3.81 (brs, 6H), 6.31 (brs, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.40-7.44 (t, 3H, J = 3.1 Hz), 8.38 (m, 2H), 10.56 (brs, 1H); MS(ES) 517.9 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 4.8 分。

20

【0524】

N-{2-[6-(4-エチニル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.78)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.83 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.68 (brs, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 8.42 (m, 2H); MS(ES) 446.8 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 5.5 分。

30

【0525】

N-{2-[2-フェニル-6-(4-フェニルエチニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.79)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.83 (s, 3H), 2.50 (brs, 2H), 3.56 (q, 2H, J = 6 Hz), 3.84 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 4.00 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 4.44 (brs, 2H), 6.25 (brs, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 10H), 8.54 (m, 2H); MS(ES) 504.9 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 8.7 分。

【0526】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(2-フェニルシクロプロパンカルボニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.80)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.32 (m, 1H), 1.68 (p, 1H, J = 4.6 Hz), 1.95 (p, 1H, J = 3.8 Hz), 2.51 (m, 1H), 3.56 (brs, 2H), 3.70 (brs, 4H), 3.83 (brs, 6H), 6.47 (brs, 1H), 6.74 (brs, 1H), 7.00 (brs, 1H), 7.12 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.41 (brs, 3H), 8.38 (brs, 2H), 10.39 (brs, 1H); MS(ES) 552.2 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 7.3 分。

40

【0527】

N-(2-{6-[4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.81)

50

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.70 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.07 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 2.52 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.94 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.88 (brs, 2H), 4.54 (d, 2H, $J = 13.8$ Hz), 6.07 (brs, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.99-7.46 (m, 8H), 8.41 (q, 2H, $J = 3.2$ Hz), 9.69 (brs, 1H); MS(ES) 530.9/532.9 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 9.1 分。

【0528】

N-[2-(6-{4-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-ピペリジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.82)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.43 (brs, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.01 (brs, 2H), 2.93 (brs, 2H), 3.59 (brs, 2H), 3.88 (brs, 2H), 4.39 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.61 (t, 2H, $J = 2.9$ Hz), 6.03 (brs, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.89 (brs, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.43 (t, 3H, $J = 6.2$ Hz), 8.41 (m, 2H); MS(ES) 547.1/549.0 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 7.4 分。

10

【0529】

N-{2-[2-フェニル-6-(4-プロパ-2-イニルピペラジン-1-カルボニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.83)

30aから43%収率で調製した。 ^1H NMR (CD_3COCD_3 , 200 MHz) δ 1.82 (s, 3H), 2.62 (t, 4H, $J = 5$ Hz), 2.74 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 3.40 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz), 3.56 (q, 2H, $J = 3.1$ Hz), 3.84 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 8.54 (m, 2H); MS(ES) 445.9 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 4.5 分。

20

【0530】

N-(2-{6-[4-(2-ベンジルオキシエチル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.84)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.20 (m, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.73 (brs, 2H), 1.78 (s, 3H), 2.94 (brs, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.83 (brs, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.55 (brs, 2H), 6.22 (brs, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.33-7.44 (m, 8H), 8.40 (m, 2H), 10.12 (brs, 1H); MS (ES) 540.9 [MH^+]; t_{R} (方法A) = 8.5 分。

【0531】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸(26.85)

30

^1H NMR (CD_3COCD_3 , 200 MHz) δ 1.82 (s, 3H), 2.68 (d, 2H, $J = 13.4$ Hz), 3.41 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.84 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 4.50 (d, 2H, $J = 13.6$ Hz), 7.00 (s, 1H), 7.42 (m, 9H), 8.52 (m, 2H), 10.82 (brs, 1H); MS(ES) 526.8 [MH^+]; t_{R} (方法 B) = 6.7 分。

【0532】

N-{2-[6-(4-tert-ブチルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.86)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.33 (m, 3H), 1.61 (brs, 9H), 1.81 (s, 3H), 1.85 (brs, 2H), 2.96 (brs, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.74 (d, 2H, $J = 12.4$ Hz), 5.82 (brs, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.85 (brs, 1H), 7.46 (m, 3H), 8.44 (m, 2H), 9.42 (brs, 1H); MS(ES) 462.9 [MH^+]; t_{R} (方法A) = 8.6 分。

40

【0533】

N-{2-[6-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.87)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.74 (brs, 7H), 3.49 (m, 2H), 3.84 (m, 6H), 3.96 (s, 4H), 6.55 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.30 (brs, 1H), 7.40 (m, 3H), 8.31 (m, 2H), 9.42 (brs, 1H); MS(ES) 464.8 [MH^+]; t_{R} (方法A) = 5.9 分。

【0534】

N-{2-[6-(4-フェネチルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.88)

50

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.63 (brs, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.67 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.03 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 3.91 (brs, 2H), 4.65 (brs, 2H), 5.90 (brs, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.86 (brs, 1H), 7.17-7.26 (m, 5H), 7.45 (brs, 3H), 8.42 (brs, 2H), 9.58 (brs, 1H); MS(ES) 510.8 [MH^+]; t_R (方法 A) = 9.0 分。

【0535】

26.83を用いた菌頭反応についての一般方法

アセチレン26.83 (20mg, 0.0449mmol)、2-ヨードベンゾニトリル (12.4mg, 1.2eq.) およびジエチルアミン (1ml)を混ぜ合わせ、窒素下室温で3時間攪拌する。Pd(PPh_3) $_2\text{Cl}_2$ (1.6mg, 5%eq.)、およびCuI(0.5mg, 5% eq.)を加える。3時間後、溶媒を除去し、10mlの水の中に注ぐ。5×8mlのEtOAcで抽出し、2×10mlの水、および10mlの食塩水で洗浄し、Mg SO_4 にて乾燥させる。粗原料を、調製用TLCにより精製する。

【0536】

次の3つの化合物26.89-26.91を、この方法により合成した。

【0537】

N-[2-(6-{4-[3-(2-シアノフェニル)-プロプ-2-イニル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.89)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.78 (s, 3H), 2.87 (brs, 4H), 3.62 (brs, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.93 (brs, 6H), 6.05 (brs, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.46 (brs, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.66 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 8.44 (brs, 2H), 9.45 (brs, 1H); MS(ES) 546.9 [MH^+]; t_R (方法A) = 6.4 分。

【0538】

N-[2-(6-{4-[3-(3-シアノフェニル)-プロプ-2-イニル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.90)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.84 (s, 3H), 2.74 (brs, 4H), 3.61 (brs, 4H), 3.96 (brs, 6H), 6.70 (s, 1H), 7.46 (brs, 4H), 7.58-7.78 (m, 4H), 8.42 (m, 2H), 9.40 (brs, 1H); MS(ES) 546.8 [MH^+]; t_R (方法A) = 6.3 分。

【0539】

N-[2-(6-{4-[3-(4-シアノフェニル)-プロプ-2-イニル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.91)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.83 (s, 3H), 2.73 (brs, 4H), 3.62 (brs, 4H), 3.98 (brs, 6H), 5.93 (brs, 1H), 6.69 (brs, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.58 (t, 3H, $J = 9.2\text{Hz}$), 8.44 (brs, 2H), 9.40 (brs, 1H); MS(ES) 546.9 [MH^+]; t_R (方法 A) = 6.4 分。

【0540】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル (26.92)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.80 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.35 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.86 (brs, 2H), 4.46 (brs, 2H), 6.21 (brs, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.00 (brs, 1H), 7.34-7.41 (m, 8H), 8.39 (brs, 2H), 9.90 (brs, 1H); MS(ES) 540.8 [MH^+]; t_R (方法 A) = 7.8 分。

【0541】

N-(2-{6-[4-(1-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.93)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.98 (d, 3H, $J = 6.2\text{Hz}$), 1.78 (s, 3H), 1.86 (brs, 2H), 2.20 (d, 1H, $J = 10.2\text{Hz}$), 2.44 (d, 1H, $J = 12.6\text{Hz}$), 3.02 (brs, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.83 (brs, 2H), 4.40 (d, 2H, $J = 11\text{Hz}$), 6.37 (brs, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.12 (brs, 1H), 7.27-7.39 (m, 8H), 8.34 (t, 2H, $J = 3.7\text{Hz}$), 10.50 (brs, 1H); MS(ES) 526.9 [MH^+]; t_R (方法 A) = 6.9 分。

【0542】

N-[2-(6-{4-[3-(4-シアノフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.94)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.82 (brs, 5H), 2.39 (t, 2H, J = 7Hz), 2.50 (brs, 4H), 2.72 (t, 2H, J = 7.5Hz), 3.60 (brs, 2H), 3.87 (brs, 6H), 6.13 (brs, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.88 (brs, 1H), 7.31 (brs, 2H), 7.44 (brs, 3H), 7.60 (d, 2H, J = 8Hz), 8.40 (m, 2H), 9.78 (brs, 1H); MS(ES) 550.9[MH⁺]; t_R(方法 A) = 5.4 分。

【0543】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (26.95)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.21 (t, 3H, J = 7.6Hz), 1.81 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 3.40 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.91 (brs, 2H), 4.20 (q, 2H, J = 7.2), 4.47 (brs, 2H), 6.03 (brs, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.34-7.44 (m, 8H), 8.44 (brs, 2H), 9.70 (brs, 1H); MS(ES) 555.0 [MH⁺]; t_R(方法 A) = 7.8 分。

10

【0544】

N-{2-[6-(4-ベンジルオキシピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.96)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.22 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.82 (brs, 2H), 3.43 (brs, 2H), 3.66 (m, 6H), 3.96 (brs, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.66 (brs, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 8H), 8.36 (m, 2H), 11.14 (brs, 1H); MS(ES) 512.9 [MH⁺]; t_R(方法A) = 7.5 分。

【0545】

20

26.85を用いたアミド形成

酸26.85(16mg, 0.0304mmol)、およびトリエチルアミン (8.5 μl, 2eq.) をDMF (2ml) 中に溶解させ、氷浴中で冷却した。5分後、TBTU (11.7mg, 1.2eq.)を加えた。30分後、ピロリジン (3.1 μl, 1.2eq.)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を、10mlの5%HOAc水溶液中に注ぎ、5×8mlのEtOAcで抽出し、8mlの5%HOAc水溶液、2×8mlの水、および8mlの食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させた。ろ過し、溶媒を除去し、TLCによる精製によって、12.6mgの26.104を、オフホワイト色の固体として得る。

【0546】

アミド26.97-26.107を、この方法により調製した。

【0547】

30

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸アミド (26.97)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.80 (s, 3H), 2.17 (brs, 2H), 2.48 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 3.90 (brs, 2H), 4.11 (brs, 2H), 5.30 (brs, 1H), 5.52 (brs, 1H), 5.99 (brs, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.86 (brs, 1H), 7.32-7.46 (m, 8H), 8.41 (m, 2H), 9.64 (brs, 1H); MS(ES) 525.9 [MH⁺]; t_R(方法 B) = 12.6 分。

【0548】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド (26.98)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.71 (s, 3H), 2.13 (brs, 2H), 2.41 (brs, 2H), 3.66 (d, 3H, J = 4.8Hz), 3.48 (brs, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.93 (brs, 2H), 5.87 (d, 1H, J = 4.4Hz), 6.76 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 8H), 7.64 (brs, 1H), 8.29 (brs, 2H); MS(ES) 539.9 [MH⁺]; t_R(方法 B) = 13.0 分。

40

【0549】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸ジメチルアミド (26.99)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.75 (s, 3H), 2.41 (d, 2H, J = 13.2Hz), 2.50-3.00 (brs, 6H), 3.35 (brs, 4H), 3.86 (brs, 4H), 4.41 (brs, 2H), 6.38 (t, 1H, J = 5.2Hz), 6.74 (s, 1H), 7.20-7.43 (m, 8H), 8.41 (m, 2H), 10.09 (brs, 1H); MS(ES) 553.9 [MH⁺]; t_R(方法 B) = 14.5 分。

50

【0550】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸ベンジルアミド (26.100)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.80 (s, 3H), 2.17 (brs, 2H), 2.49 (brs, 2H), 3.59 (brs, 2H), 3.89 (brs, 4H), 4.09 (brs, 2H), 4.36 (brs, 2H), 5.57 (brs, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.23-7.43 (m, 11H), 8.40 (brs, 2H), 9.59 (brs, 1H); MS(ES) 615.9 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 7.7 分。

【0551】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸エチルアミド (26.101)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.00 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.78 (s, 3H), 2.20 (brs, 2H), 2.44 (brs, 2H), 3.21 (d, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$), 3.56 (brs, 2H), 3.85 (brs, 4H), 4.03 (brs, 2H), 5.30 (brs, 1H), 6.21 (brs, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.04 (brs, 1H), 7.37-7.40 (m, 8H), 8.38 (brs, 2H), 9.97 (brs, 1H); MS(ES) 553.9 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 6.6 分。

【0552】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸ジエチルアミド (26.102)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.68 (brs, 3H), 1.23 (brs, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.39 (d, 2H), 2.91 (brs, 2H), 3.33 (brs, 2H), 3.58 (brs, 4H), 3.88 (brs, 4H), 4.40 (brs, 2H), 6.24 (brs, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.22-7.44 (m, 8H), 8.42 (m, 2H), 9.97 (brs, 1H); MS(ES) 581.9 [MH^+]; t_{R} (方法 B) = 16.5 分。

【0553】

N-(2-{6-[4-(アゼチジン-1-カルボニル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.103)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.76 (s, 3H), 1.80 (brs, 2H), 2.02 (t, 4H, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.43 (d, 2H, $J = 12\text{Hz}$), 3.57 (brs, 4H), 3.87 (brs, 2H), 3.99 (brs, 2H), 4.38 (brs, 2H), 6.38 (brs, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 9H), 8.41 (m, 2H), 10.01 (brs, 1H); MS(ES) 556.0 [MH^+]; t_{R} (方法 B) = 14.6 分。

【0554】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-フェニル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.104)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.56 (brs, 4H), 1.76 (brs, 4H), 1.78 (s, 3H), 2.47 (d, 2H), 2.82 (brs, 2H), 3.57 (brs, 4H), 3.89 (brs, 2H), 4.40 (brs, 2H), 6.22 (brs, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.10 (brs, 1H), 7.22-7.43 (m, 8H), 8.42 (m, 2H), 9.80 (brs, 1H); MS(ES) 580.0 [MH^+]; t_{R} (方法 B) = 15.6 分。

【0555】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-フェニル-4-(ピペリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.105)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.48 (brs, 4H), 1.68 (brs, 4H), 1.79 (s, 3H), 2.41 (d, 2H), 3.32 (brs, 4H), 3.61 (brs, 4H), 4.46 (brs, 2H), 6.06 (brs, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.04 (brs, 1H), 7.24-7.46 (m, 8H), 8.43 (m, 2H), 9.66 (brs, 1H); MS(ES) 593.9 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 7.9 分。

【0556】

N-(2-{6-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.106)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.80 (s, 3H), 2.38 (d, 2H), 3.35 (brs, 8H), 3.61 (brs, 4H), 3.90 (brs, 4H), 4.47 (brs, 2H), 6.05 (brs, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.96 (brs, 1H), 7.24-7.44 (m, 8H), 8.43 (m, 2H), 9.66 (brs, 1H); MS(ES) 595.9 [MH^+]; t_{R} (方法 B) = 14.2 分。

【0557】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸tert-ブチルアミド (26.107)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.24 (s, 9H), 1.81 (s, 3H), 2.40 (d, 2H), 3.61 (brs, 4H), 3.91 (brs, 4H), 4.11 (brs, 2H), 6.01 (brs, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.30-7.45 (m, 8H), 8.41 (m, 2H), 9.56 (brs, 1H); MS(ES) 581.9 [MH^+]; t_{R} (方法A) = 7.8 分。

【0558】

N-{2-[6-(4-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.108)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.30 (s, 3H), 1.77 (m, 5H), 2.18 (brs, 2H), 3.54 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.81 (brs, 4H), 6.20 (brs, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.09 (brs, 1H), 7.23-7.42 (m, 8H), 8.40 (m, 2H), 10.23 (brs, 1H); MS(ES) 496.9 [MH^+]; t_{R} (方法A) = 7.9 分。

【0559】

N-(2-{6-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.109)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.09 (s, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.97 (t, 2H, $J = 12.8$ Hz), 2.41 (d, 2H, $J = 13$ Hz), 2.87 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.85 (brs, 2H), 4.50 (d, 2H, $J = 9.8$ Hz), 6.11 (brs, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.02 (brs, 1H), 7.29-7.40 (m, 8H), 8.37 (brs, 2H), 10.01 (brs, 1H); MS(ES) 540.9 [MH^+]; t_{R} (方法A) = 7.0 分。

【0560】

N-{2-[6-(4-イソプロピル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.110)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.15 (brs, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.48 (d, 2H, $J = 11.6$ Hz), 1.69 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 2.76 (brs, 2H), 3.51 (brs, 2H), 3.79 (brs, 2H), 4.52 (d, 2H, $J = 11$ Hz), 6.32 (brs, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.13-7.42 (m, 9H), 8.38 (brs, 2H), 10.41 (brs, 1H); MS(ES) 524.9 [MH^+]; t_{R} (方法A) = 8.8 分。

【0561】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-チオフェン-2-イル-プロプ-2-イニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.111)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.81 (s, 3H), 2.71 (brs, 4H), 3.61 (brs, 4H), 3.94 (brm, 6H), 5.94 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.96 (dd, 1H, $J = 5$ Hz, $J = 3.8$ Hz), 7.22 (m, 2H), 7.45 (brd, 3H), 8.40 (brd, 2H), 9.62 (brs, 1H)。

【0562】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸シクロブチルメチルエステル (26.112)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.89-1.34 (m, 7H), 1.70 (t, 2H, $J = 10$ Hz), 1.78 (s, 3H), 2.02 (brt, 2H), 2.53 (d, 2H, $J = 13.6$ Hz), 3.42 (brm, 2H), 3.59 (brs, 2H), 3.89 (brs, 2H), 4.39 (d, 2H, $J = 12.4$ Hz), 6.04 (brs, 1H), 6.15 (brs, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.09 (brs, 1H), 7.26-7.45 (m, 7H), 8.42 (m, 2H)。

【0563】

2-{6-[4-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-アセトアミド (26.113)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.30 (brs, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.81 (brs, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.96 (brs, 2H), 4.42 (d, 2H, $J = 5$ Hz), 4.58 (d, 2H, $J = 14.2$ Hz), 5.52 (brs, 1H), 5.89 (brs, 1H), 6.28 (brs, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.95-7.15 (m, 4H), 7.46 (m, 3H), 8.41 (m, 2H)。

【0564】

N-(2-{6-[4-(4-クロロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.114)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.77 (s, 3H), 1.87-2.12 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.51 (brs, 4H), 3.78 (brs, 2H), 4.40 (d, 2H, $J = 10.6\text{Hz}$), 6.47 (brs, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.23-7.41 (m, 8H), 8.35 (m, 2H), 10.83 (brs, 1H); MS(ES) 547.0/549.0 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 8.6 分。

【0565】

N-(2-{6-[4-メトキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.115)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.80 (s, 3H), 1.90-2.18 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.59 (brs, 4H), 3.86 (brs, 2H), 4.51 (d, 2H, $J = 13.4\text{Hz}$), 6.10 (brs, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.42-7.64 (m, 8H), 8.38 (m, 2H), 10.05 (brs, 1H); MS(ES) 581 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 8.8 分。

【0566】

N-{2-[6-(4-イソプロピル-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.116)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.91 (d, 6H, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.69 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.61 (brs, 4H), 3.89 (brs, 2H), 4.41 (d, 2H, $J = 12.4\text{Hz}$), 6.03 (brs, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.96 (brs, 1H), 7.45 (m, 3H), 8.39 (m, 2H), 9.89 (brs, 1H); MS(ES) 478.9 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 7.0 分。

【0567】

N-{2-[6-(4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.117)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.65 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.50 (brs, 6H), 3.36 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.26 (d, 2H, $J = 13.2\text{Hz}$), 6.76 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.05-7.25 (m, 8H), 7.48 (brs, 1H), 8.28 (m, 2H), 10.34 (brs, 1H); MS(ES) 540 [MH^+]; t_{R} (方法 B) = 13.5 分。

【0568】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸イソプロピルエステル (26.118)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.19 (d, 6H, $J = 6.2\text{Hz}$), 1.77 (s, 3H), 1.93 (t, 2H, $J = 11\text{Hz}$), 2.60 (d, 2H, $J = 12.8\text{Hz}$), 3.32 (brs, 2H), 3.54 (brs, 2H), 3.82 (brs, 2H), 4.42 (d, 2H, $J = 13.2\text{Hz}$), 5.05 (m, 1H, $J = 6.2\text{Hz}$), 6.31 (brs, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.12 (brs, 1H), 7.31-7.42 (m, 8H), 8.35 (m, 2H), 10.46 (brs, 1H); MS(ES) 568.9 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 8.4 分。

【0569】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-エチルアミノピペリジン-4-カルボン酸アミド (26.119)

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ 1.13 (t, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 1.74 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.55 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.52 (t, 2H, $J = 6\text{Hz}$), 3.83 (t, 4H, $J = 6\text{Hz}$), 3.94 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 8.39-8.44 (m, 2H); MS(ES) 493.0 [MH^+]; t_{R} (方法A) = 6.6 分。

【0570】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-フェニルアミノピペリジン-4-カルボン酸アミド (26.120)

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ 1.84 (s, 3H), 2.13 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 3.82 (t, 2H, $J = 6\text{Hz}$), 4.24 (d, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 6.67-6.74 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.13 (t, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.42 (m, 3H), 8.41 (m, 2H); MS(ES) 541.0 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 6.3 分。

10

20

30

40

50

【0571】

N-(2-{6-[4-メトキシ-4-(3-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.121)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.75 (s, 3H), 1.87 (d, 2H, $J = 11.6\text{Hz}$), 2.05 (d, 2H, $J = 12.8\text{Hz}$), 3.00 (s, 3H), 3.48 (brs, 2H), 3.81 (brs, 4H), 4.41 (d, 2H, $J = 13\text{Hz}$), 6.39 (brs, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.81 (d, 2H, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.93 (brs, 2H), 7.24-7.38 (m, 5H), 8.35 (m, 2H), 10.64 (brs, 1H); MS(ES) 543.0 [MH^+]; t_R (方法A) = 7.3 分。

【0572】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-ピロリジン-1-イルピペリジン-4-カルボン酸アミド (26.122)

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ 1.78 (brs, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.75 (brs, 4H), 3.53 (t, 2H, $J = 6\text{Hz}$), 3.68 (brs, 2H), 3.84 (t, 2H, $J = 6\text{Hz}$), 4.08 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 8.38-8.42 (m, 2H); MS(ES) 519.0 [MH^+]; t_R (方法A) = 3.4 分。

【0573】

N-(2-{6-[4-(2-メトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.123)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.81 (s, 3H), 2.69 (brs, 2H), 3.05 (d, 2H, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.63 (m, 2H), 3.82 (d, 3H, $J = 3.2\text{Hz}$), 3.92 (m, 2H), 4.52 (brs, 2H), 5.84 (brs, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.94 (m, 3H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 8.43 (m, 2H), 9.48 (brs, 1H); MS(ES) 511.0 [MH^+]; t_R (方法A) = 7.7 分。

【0574】

N-(2-{6-[4-メトキシ-4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.124)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.80 (s, 3H), 2.31 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.62 (brs, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.93 (m, 4H), 4.47 (d, 2H), 5.90 (brs, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.96 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 8.41 (m, 2H), 9.47 (brs, 1H); MS(ES) 543.0 [MH^+]; t_R (方法A) = 7.1 分。

【0575】

N-{2-[6-(4-アミノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.125)

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ 1.85 (s, 3H), 1.94 (brs, 2H), 2.32 (brs, 2H), 3.52 (t, 2H, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.83 (t, 2H, $J = 5.8\text{Hz}$), 3.84 (s, 3H), 3.99 (m, 4H), 4.47 (d, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.24-7.59 (m, 8H), 8.42 (m, 2H); MS(ES) 498.0 [MH^+]; t_R (方法B) = 8.4 分。

【0576】

N-{2-[6-(4-ホルミル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.126)

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 200 MHz) δ 1.75 (s, 3H), 2.12 (brs, 2H), 2.46 (brs, 2H), 3.46 (brs, 4H), 3.83 (brs, 2H), 4.31 (brs, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.25-7.41 (m, 8H), 8.32 (m, 2H), 9.45 (s, 1H); MS(ES) 511.0 [MH^+]; t_R (方法A) = 2.9 分。

【0577】

N-{2-[6-(4-ヒドロキシメチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.127)

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 200 MHz) δ 1.79 (s, 3H), 2.02 (brs, 2H), 2.31 (d, 2H, $J = 12.2\text{Hz}$), 3.40 (m, 2H), 3.50 (brs, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.27 (d, 2H, $J = 12.8\text{Hz}$), 6.77 (s, 1H), 7.31-7.48 (m, 8H), 8.34 (m, 2H); MS(ES) 511.0 [MH^+]; t_R (方法A) = 2.9 分。

【0578】

N-{2-[6-(4-エチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.128)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.16 (m, 2H), 1.24 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 1.44 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 2.88 (brs, 2H), 3.56 (brs, 2H), 3.85 (brs, 2H), 4.45 (d, 1H, $J = 13.4\text{Hz}$), 4.60 (d, 1H, $J = 10.4\text{Hz}$), 5.99 (brs, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.99 (brs, 1H), 7.11-7.43 (m, 8H), 8.38 (m, 2H), 9.87 (brs, 1H); MS(ES) 511.0 [MH^+]; t_R (方法 A) = 8.3 分。

【0579】

N-{2-[6-(4-ベンジル-4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.129)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.48 (t, 2H, $J = 11.1\text{Hz}$), 1.76 (m, 5H), 2.76 (s, 2H), 3.35 (m, 5H), 3.52 (brs, 2H), 3.80 (brs, 2H), 4.24 (d, 2H, $J = 12.2\text{Hz}$), 6.25 (brs, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.10-7.43 (m, 9H), 8.35 (m, 2H), 10.41 (brs, 1H); MS(E S) 527.0 [MH^+]; t_R (方法 A) = 7.3 分。

【0580】

N-{2-[6-(4-メトキシ-4-*o*-トリルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.130)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.77 (s, 3H), 1.88 (t, 2H, $J = 11.8\text{Hz}$), 2.28 (d, 2H, $J = 14.4\text{Hz}$), 2.55 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.49 (brs, 4H), 3.79 (brs, 2H), 4.44 (d, 2H, $J = 12.8\text{Hz}$), 6.31 (brs, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.18 (brs, 5H), 7.40 (m, 3H), 8.35 (m, 2H), 10.60 (brs, 1H); MS(ES) 527.0 [MH^+]; t_R (方法 A) = 7.9 分。

【0581】

N-{2-[6-(4-メトキシメチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.131)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.75 (s, 3H), 1.94 (t, 2H, $J = 10.6\text{Hz}$), 2.17 (t, 2H, $J = 13.0\text{Hz}$), 3.21 (brs, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.48 (d, 2H, $J = 4.0\text{Hz}$), 3.75 (brs, 2H), 4.15 (d, 2H, $J = 13.2\text{Hz}$), 6.43 (brs, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.26-7.42 (m, 9H), 8.32 (m, 2H), 10.76 (brs, 1H); MS(ES) 527.0 [MH^+]; t_R (方法 A) = 7.5 分。

【0582】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-アミド (26.132)

MS(ES): 497.7 ($\text{M}^+ + 1$); t_R (方法 A) = 4.4 分。

【0583】

N-[2-(6-{4-[3-(2-クロロフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.133)

MS (ES): 560.1 ($\text{M}^+ + 1$); t_R (方法A) = 4.9 分。

【0584】

N-[2-(6-{4-[3-(3-クロロフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.134)

MS (ES): 560.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

【0585】

N-[2-(6-{4-[3-(4-クロロフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.135)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.72 (tt, $J = 6.8, 6.8\text{ Hz}$, 2H), 1.82 (s, 3H), 2.34 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.42 (brs, 4H), 2.59 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 6H), 6.95 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.24-7.35 (AA'BB', 4H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.83 (t, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (t, $J = 5.7\text{ Hz}$, 1H), 8.40-8.47 (m, 2H), 12.00 (d, $J = 1.4\text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (d_6 -DMSO, 50.3 MHz, DEPT135): δ = 22.67 (+), 27.79 (-), 32.07 (-), 38.60 (-), 39.67 (-), 44.63 (-), 52.80 (-), 56.82 (-), 101.54 (C_{quart}), 102.33 (+), 126.58 (C_{quart}), 127.55 (+), 128.10 (+), 129.33 (+)

10

20

30

40

50

, 130.15 (+), 130.24 (C_{quart}), 139.12 (C_{quart}), 140.99 (C_{quart}), 151.08 (C_{quart}), 156.86 (C_{quart}), 158.30 (C_{quart}), 161.36 (C_{quart}), 169.44 (C_{quart}); MS(ES): 59.2 (M⁺+1), t_R(方法 A) = 4.9 分。

【0586】

N-[2-(6-{4-[3-(4-クロロフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド メタンスルホン酸塩 (26.135・MsOH)

化合物26.135 (5.37g, 9.59mmol) を、メタノール(50mL) とTHF(100mL)の混合物中に溶解させ、メタンスルホン酸 (921mg, 9.59mmol)を、滴下して加える。この溶液を15分間放置し、その後真空中で濃縮する。薄黄色泡沫を、エタノール中に溶解させ、濃縮することで、6.3g (100%)の薄黄色のアモルファス状の固体が得られる; mp.150-156°C。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ = 1.79 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, J = 7.2Hz), 3.12 (m, 4H), 3.35 (m, 6H), 3.50-3.70 (m, 4H), 4.46 (d, 2H, J = 6.8Hz), 7.02 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.87 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 8.39 (dd, 2H, J = 2.0, 7.2Hz), 9.68 (brs, 1H), 12.09 (brs, 1H); MS(ES): 560.0/562.0 (100/33) [MH⁺]; t_R(方法 B) = 10.5 分。

10

【0587】

N-(2-{6-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.136)

¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 1.79 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.52 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.97 (m, 3H), 7.26 (d, 1H, J = 5.2Hz), 7.43 (m, 3H), 7.85 (brs, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.40 (d, 2H, J = 6.8Hz), 10.9 (brs, 1H), 12.0 (brs, 1H); MS (ES): 538.9 (M⁺+1); t_R (方法 B) = 12.9 分。

20

【0588】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸[1-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシエチル]-アミド (26.137)

¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 1.79 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.11 (brs, 1H), 4.91 (t, 1H, J = 5.4Hz), 7.09 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.43 (m, 3H), 8.01 (d, 2H, J = 8.4Hz), 8.38 (d, 2H, J = 8.4Hz), 11.92 (brs, 1H); MS(ES): 506.9 (M⁺+1); t_R(方法 B) = 14.5 分。

30

【0589】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イル-ベンジルアミド (26.138)

MS(ES): 512.9 (M⁺+1); t_R(方法 B) = 14.2 分。

【0590】

N-[2-(6-{4-[3-(2-メトキシフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.139)

MS(ES): 555.9 (M⁺+1); t_R(方法 B) = 11.7 分。

40

【0591】

N-[2-(6-{4-[3-(3-メトキシフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.140)

MS(ES): 556.0 (M⁺+1); t_R(方法 B) = 11.4 分

N-[2-(6-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.141)

MS(ES): 555.9 (M⁺+1); t_R(方法 B) = 11.3 分。

【0592】

50

N-(2-{6-[4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.142)

MS(ES): 518.9 ($M^+ + 1$); t_R (方法 B) = 8.7 分。

【0593】

N-[2-(6-{4-[3-(4-クロロフェニル)-プロピオニル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.143)

MS (ES): 573.9 ($M^+ + 1$); t_R (方法 B) = 15.5 分。

【0594】

N-[2-(6-{4-[3-(3-クロロフェニル)-プロピオニル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.144)

MS (ES): 573.9 ($M^+ + 1$); t_R (方法 B) = 15.5 分。

【0595】

N-[2-(6-{4-[3-(2-クロロフェニル)-プロピオニル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.145)

MS (ES): 573.8 ($M^+ + 1$); t_R (方法 B) = 15.2 分。

【0596】

N-[2-(6-{4-[5-(4-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.146)

MS(ES): 582.9 ($M^+ + 1$); t_R (方法 B) = 16.4 分。

【0597】

2-{4-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-N-メチル-N-フェニルアセトアミド (26.147)

MS(ES): 555.0 ($M^+ + 1$); t_R (方法 B) = 10.4 分。

【0598】

4-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (26.148)

MS(ES): 541.9 ($M^+ + 1$); t_R (方法 B) = 15.3 分。

【0599】

N-{2-[6-(4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.149)

MS(ES): 552.9 ($M^+ + 1$); t_R (方法 B) = 13.9 分。

【0600】

N-{2-[6-(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチルピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.150)

MS(ES): 541.9 ($M^+ + 1$); t_R (方法 A) = 3.8 分。

【0601】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (26.151)

MS (ES): 479.0($M^+ + 1$); t_R (方法 A) = 6.7 分。

【0602】

1-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル (26.152)

MS (ES): 479.0 ($M^+ + 1$); t_R (方法 A) = 6.9 分。

【0603】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-メチルアミド (26.153)

MS (ES): 512.0 ($M^+ + 1$); t_R (方法 A) = 4.3 分。

【0604】

N-{2-[6-(4-ビフェニル-4-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3

10

20

30

40

50

-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.154)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz) δ 1.73 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 7.01 (m, 4H), 7.20-7.40 (m, 9H), 7.82 (brs, 1H), 8.02 (brs, 1H), 8.40 (m, 2H), 12.03 (brs, 1H); MS (ES): 559.9 ($M^+ + 1$); t_R (方法 A) = 9.0 分。

【0605】

N-{2-[6-(4-オキソピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.155)

化合物26.87 (400mg, 0.86mmol)を、5mLの12M HCl (水溶液)中に溶解させた。45分後、冷却したNaHCO₃ (飽和溶液)に、反応混合物を緩徐に加えることにより、塩基性化した。その後、本溶液をEtOAcと水とに分離させた。この層を分離し、水層をEtOAc (2×)で再抽出した。収集したEtOAc層を、MgSO₄にて乾燥させ、ろ過し濃縮すると、325mgの白色固体を与えた (90%)。 ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.83 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 6.17 (brs, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 8.42 (m, 2H), 9.84 (brs, 1H); MS (ES): 420.9 ($M^+ + 1$)。 10

【0606】

ポリマー担持シアノボロヒドリドを用いる、26.155の還元的アミノ化についての一般方法

アミン (0.14mmol)を、1mLのDCM/AcOH(100:1)混合物中に溶解させる。ケトン26.155 (40mg, 0.095mmol)、およびポリスチリルメチルトリメチルアンモニウム シアノボロヒドリド (60mg, loading = 3-5mmol/g)を加え、反応を回転型シェーカーに設置する。17時間後、反応混合物をろ過し、樹脂をDCMで洗浄する。あるいは、ろ過後、反応をEtOAcと5%Na₂CO₃ (水溶液)で処理することも可能である。生じた均一な溶液を濃縮すると、45~95%収率で生成物が得られる。 20

【0607】

次の11のアミン、26.156-26.166を、この方法により調製した。

【0608】

N-(2-{6-[4-(メチルフェネチルアミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.156)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz) δ 1.30-1.50 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.67 (m, 5H), 2.80-3.10 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 4.34 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 6.89 (s, 1H), 7.1-7.3 (6H, m), 7.42 (m, 3H), 7.78 (brs, 1H), 8.02 (brs, 1H), 8.40 (m, 2H); MS (ES): 539.9 ($M^+ + 1$); t_R (方法 B) = 11.1 分。 30

【0609】

N-{2-[6-(4-フェネチルアミノピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.157)

^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.40-1.60 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 3H), 2.94 (d, 2H, J = 6.0Hz), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.44 (d, 2H, J = 13.8Hz), 5.98 (brs, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.82 (brs, 1H), 7.17-7.30 (m, 5H), 7.45 (m, 3H), 8.40 (d, 1H, J = 5.6Hz), 8.42 (d, 1H, J = 7.8Hz); MS (ES): 526.0 ($M^+ + 1$); t_R (方法 B) = 10.8 分。 40

【0610】

N-[2-(6-{4-[2-(4-クロロフェニル)-エチルアミノ]-ピペリジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.158)

^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.38-1.55 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 3H), 2.90 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.45 (d, 2H, J = 13.2Hz), 5.97 (brs, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.81 (brs, 1H), 7.14 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.27 (d, 2H, J = 7.4Hz), 7.45 (m, 3H), 8.40 (m, 3H); MS (ES): 560.0 ($M^+ + 1$); t_R (方法 B) = 12.0 分。

【0611】

N-[2-(6-{4-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミノ]-ピペリジン-1-カルボニル}- 50

2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.159)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.20-1.30 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.78 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.36-7.52 (m, 5H), 7.79 (brs, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.39 (m, 2H); MS (ES): 516.0(M^+ +1); t_{R} (方法 B) = 7.2 分。

【0612】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(2-ピリジン-4-イルエチルアミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.160)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.15-1.30 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.60-2.92 (m, 5H), 3.12 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.90-7.20 (brs, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 5.6Hz), 7.42 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.40 (m, 3H); MS (ES): 527.0 (M^+ +1); t_{R} (方法 B) = 7.6 分。

【0613】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(2-ピリジン-2-イルエチルアミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.161)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.15-1.30 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.70-3.00 (m, 5H), 3.15 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.90-7.20 (brs, 1H), 7.10-7.30 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.60-7.80 (m, 2H), 8.00 (brs, 1H), 8.40 (m, 2H); MS (ES): 526.9 (MH^+); t_{R} (方法 B) = 9.1 分。

【0614】

N-{2-[6-(4-ベンジルアミノピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.162)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 1.40-1.60 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.90 (brs, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.30 (d, 2H, J = 13.6 Hz), 5.95 (brs, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.85 (brs, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.43 (m, 3H), 8.42 (m, 2H); MS (ES): 512.0(M^+ +1); t_{R} (方法 B) = 10.0 分。

【0615】

N-(2-{6-[4-(ベンジルメチルアミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.163)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 1.60-1.80 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.80 (brs, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.90 (m, 2H), 4.66 (d, 2H, J = 13.6 Hz), 5.90 (brs, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.44 (m, 3H), 8.42 (m, 2H); MS (ES): 526.0 (M^+ +1); t_{R} (方法 B) = 10.2 分。

【0616】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(1-フェニルエチルアミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.164)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 1.35 (d, 3H, J = 5.8 Hz), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.80 (brs, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.80-4.20 (m, 3H), 5.92 (brs, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.84 (brs, 1H), 7.32 (s, 5H), 7.44 (m, 3H), 8.40 (m, 2H); MS (ES): 526.0(M^+ +1); t_{R} (方法 B) = 10.5 分。

【0617】

N-[2-(2-フェニル-6-{4-[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.165)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz) δ = 1.20-1.40 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.63 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.80 (brs, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.47 (m, 2H); MS (ES): 512.9 (M^+ +1); t_{R} (方法 B) = 8.4 分。

【0618】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(2-ピリジン-3-イルエチルアミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.166)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.20-1.40 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.60-2.90 (m, 6H), 3.00-3.25 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.79 (brs, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.39 (m, 3H); MS (ES): 526.9 ($\text{M}^+ + 1$); t_{R} (方法 B) = 7.7 分。

【0619】

N-[2-(6-メチル-{2-オキソ-2-[4-(3-フェニルアリル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.167)

5から、47の製法と同様のアルキル化、および一般方法に従って、C-4 塩化物置換により調製した。MS (ES) 552 (MH^+); t_{R} (方法 B) = 3.9 分。

【0620】

3-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-プロピオン酸メチルエステル (26.168)

20のウィッティヒ反応に続いて、43→44についての条件を用いて、二重結合を還元し、一般方法に従って、C-4塩化物置換によって、表題の化合物を与えた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 9.95 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 6.05 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.76 (s, 3H); t_{R} (方法 B) = 5.0 分。

【0621】

N-(2-{6-[3-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.169)

26.128のメチルエステルの加水分解、および30a→26についての一般方法に従ったアミド形成により調製した。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 9.99 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.30 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.75 (s, 3H); t_{R} (方法A) = 3.9 分。

【0622】

N-(2-{7-メチル-2-フェニル-6-[4-(3-フェニルアリル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.170)

30a→26の一般方法に従って、27の4-(3-フェニルアリル)ピペラジン (29.3)を用いたアミド形成により、アミド45を与えた; MS (ES) 598/600 (MH^+)。pH を7に調製すること以外は、28→30について記述されたスルホニル基の除去によって、46を得た; MS (ES) 458/460 (MH^+)。Boc-29.200→Boc-26.206についての方法に従ったDMF中でのヨウ化メチルおよび NaHを用いたアルキル化に続いて、一般方法に従ったC-4塩化物置換により、26.170を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8.51(m, 2H), 7.5-7.25 (brm, 10H), 7.07 (m, 1H), 5.43 (d, 1H, J = 16.0Hz), 6.48 (s, 1H), 6.25 (dt, 1H, J = 16.0, 6.6Hz), 5.76 (m, 1H), 3.92 (m, 5H), 3.79 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.21 (d, 2H, J = 6.6Hz), 2.56 (m, 4H), 1.76 (s, 3H); MS (ES) 537 (MH^+); t_{R} (方法 A) = 5.4 分。

【0623】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ベンジルアミド (26.171)

MS (ES) 428 (MH^+); t_{R} (方法A) = 7.0 分。

【0624】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル)-アミド (26.172)

MS (ES) 413 (MH^+); t_{R} (方法A) = 9.3 分。

【0625】

N-{2-[6-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ [2,3-

10

20

30

40

50

d) ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.173)

MS (ES) 454 (MH⁺) ; t_R (方法A) = 7.4分。

【0626】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸(1-ヒドロキシシクロヘキシルメチル)-アミド (26.174)

MS (ES) 451 (MH⁺) ; t_R (方法 A) = 6.3 分。

【0627】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸[2-(4-フェノキシフェニル)-エチル]-アミド (26.175)

MS (ES) 535 (MH⁺)。 10

【0628】

N-{2-[2-フェニル-6-((S)-2-フェニルアミノメチルピロリジン-1-カルボニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.176)

MS (ES) 498(MH⁺) ; t_R (方法A) = 7.7 分。

【0629】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸((S)-2-オキソアゼパン-3-イル)-アミド (26.177)

MS (ES) 450 (MH⁺) ; t_R (方法 A) = 5.6 分。

【0630】

N-(2-{6-[4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (27.178) 20

MS (ES) 589 (MH⁺) ; t_R (方法 A) = 8.4 分。

【0631】

N-{2-[6-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.179)

MS (ES) 436 (MH⁺) ; t_R (方法 A) = 6.9 分。

【0632】

N-{2-[2-フェニル-6-(1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.180)

MS (ES) 494 (MH⁺) ; t_R (方法 A) = 7.7 分。 30

【0633】

N-{2-[6-(アゾカン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.181)

MS (ES) 435 (MH⁺) ; t_R (方法 A) = 7.3 分。

【0634】

N-[2-(2-フェニル-6-{4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.182)

MS (ES) 594 (MH⁺) ; t_R (方法 A) = 5.1 分。

【0635】

N-[2-(6-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.183)

MS (ES) 544 (MH⁺) ; t_R (方法 A) = 4.6 分。 40

【0636】

N-(2-{6-[4-(3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-プロピル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.184)

MS (ES) 570 (MH⁺) ; t_R (方法 A) = 4.4 分。

【0637】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-p-トリルプロピル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[50

2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.185)

MS (ES) 540 (MH⁺) ; t_R (方法 A) = 4.8 分。

【0638】

N-[2-(6-{4-[3-(4-ブロモフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.186)

MS (ES) 606 (MH⁺) ; t_R (方法 A) = 5.0 分。

【0639】

N-[2-(6-{4-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.187)

MS (ES) 596 (M⁺+H) ; t_R (方法 B) = 4.4 分。

10

【0640】

N-[2-(6-{4-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-プロピル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.188)

MS (ES) 596 (M⁺+H) ; t_R (方法 B) = 4.4 分。

【0641】

N-{2-[2-フェニル-6-(4-フェニル-[1,4]ジアゼパン-1-カルボニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.189)

MS (ES) 498 (MH⁺) ; t_R (方法 B) = 15.5 分。

【0642】

N-{2-[6-(4-ベンジル-[1,4]ジアゼパン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.190)

MS (ES) 512 (MH⁺) ; t_R (方法 B) = 10.3 分。

20

【0643】

N-{2-[6-(4-フェネチル-[1,4]ジアゼパン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.191)

MS (ES) 527 (M⁺+H) ; t_R (方法 B) = 11.2 分。

【0644】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-フェニルプロピル)-[1,4]ジアゼパン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.192)

MS (ES) 540 (MH⁺) ; t_R (方法 B) = 11.8 分。

30

【0645】

(R,S)-(N-{2-[6-(3-フェノキシピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.193)

MS (ES) 499 (MH⁺) ; t_R (方法 B) = 15.6 分。

【0646】

N-(2-{6-[4-(4-クロロフェノキシ)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.194)

MS (ES) 533 (MH⁺) ; t_R (方法 B) = 17.1 分。

【0647】

N-(2-{6-[4-(4-メトキシフェノキシ)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.195)

MS (ES) 529 (MH⁺) ; t_R (方法 B) = 15.8 分。

40

【0648】

N-{2-[6-(4-フェノキシピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.196)

MS (ES) 499 (MH⁺) ; t_R (方法 B) = 16.3 分。

【0649】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 [3-(2-オキソピロリジン-1-イル)-プロピル]-アミド (26.197)

MS (ES) 464.08 [MH⁺] ; t_R (方法 A) = 5.44 分。

50

【0650】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (2-フェニルシクロプロピル)-アミド (26.198)

MS (ES) 455.14 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.74 分。

【0651】

N-(2-{6-[4-(4-クロロベンゾイル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.199)

MS (ES) 545.0 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 8.15 分。

【0652】

N-(2-{6-[4-(4-アセチルアミノフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.200)

MS (ES) 541.11 [MH⁺]; t_R (方法A) = 5.83 分。

【0653】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 インダン-2-イルアミド (26.201)

MS (ES) 455.03 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.52 分。

【0654】

N-(2-{6-[4-(4-シアノフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.202)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.81 (s, 3H), 2.72 (brs, 3H), 3.42-3.60 (m, 6H), 3.87 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.97-4.10 (m, 4H), 6.86 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 6H), 8.30-8.42 (m, 2H); MS (ES) 509.0 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.22 分。

【0655】

N-(2-{6-[4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.203)

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ = 1.86 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 4H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.84 (brt, 2H, J = 6.3 Hz), 4.05 (brt, 4H, J = 4.4 Hz), 6.67 (s, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.53-7.70 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.37-8.48 (m, 2H); MS (ES) 508.95 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.43 分。

【0656】

N-{2-[6-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.204)

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ = 1.22-1.40 (m, 2H), 1.70-1.94 (m, 6H), 2.9-3.2 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.83 (brt, 2H, J = 6.2 Hz), 4.56 (brd, 2H, J = 12.2 Hz), 6.90 (s, 1H), 7.38-7.5 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.35-8.47 (m, 2H); MS (ES) 437.1 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 5.19 分。

【0657】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 [2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-アミド (26.205)

MS (ES) 472.93 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.23 分。

【0658】

N-[2-(6-{4-[4-(アセチルメチルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド (26.206)

MS (ES) 554.9 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 6.20 分。

【0659】

N-(2-{6-[4-(4-メトキシフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.207)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.90 (d, 6H, J = 6.2 Hz), 1.77 (s, 3H), 2.91-3.10 (m, 2H), 3.2-3.7 (m, 6H), 3.7-4.5 (m, 7H), 6.53 (m, 1H), 6.73-7.00 (m, 6H), 7.25 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 2H), 8.31-8.47 (m, 1H); MS (ES) 528.0 [MH⁺]; t_R (方

10

20

30

40

50

法 A) = 6.9 分。

【0660】

4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (2-フェノキシエチル)-アミド (26.208)

MS (ES) 458.94 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.3 分。

【0661】

N-{2-[6-(3-アセチルアミノピロリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.209)

MS (ES) 449.95 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 5.1 分。

【0662】

N-(2-{6-[4-(2,6-ジメチルフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.210)

MS (ES) 511.89 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 9.0 分。

【0663】

N-(2-{6-[4-(2-エトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.211)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.75 (s, 3H), 3.09 (brt, 4H, J = 4.4 Hz), 3.43-3.57 (m, 2H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 4H), 6.35-6.45 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.8-7.07 (m, 4H), 7.19-7.3 (m, 1H), 7.34-7.49 (m, 3H), 8.31-8.48 (m, 2H), 10.7 (brs, 1H); MS (ES) 527.84 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.91 分。

【0664】

N-(2-{6-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.212)

MS (ES) 513.87 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.33 分。

【0665】

N-(2-{6-[4-(2-クロロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.213)

MS (ES) 517.82 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 8.28 分。

【0666】

N-(2-{6-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.214)

MS (ES) 501.88 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.76 分。

【0667】

N-{2-[2-フェニル-6-(4-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.215)

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ = 1.86 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 4H), 3.47-3.61 (m, 2H), 3.84 (brt, 2H, J = 5.8 Hz), 3.98 (brt, 4H, J = 4.8 Hz), 6.87 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.96 (s, 1H), 6.99 (dd, 2H, J = 8.9, 1.0 Hz), 7.25 (dd, 2H, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.35-7.52 (m, 3H), 8.36-8.49 (m, 2H); MS (ES) 483.84 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.50 分。

【0668】

N-(2-{6-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.216)

¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): δ = 1.86 (s, 3H), 3.10 (brt, 4H, J = 5.2 Hz), 3.53 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.83 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.99 (brt, 4H, J = 4.8 Hz), 6.80-7.16 (m, 4H), 7.36-7.51 (m, 3H), 8.33-8.49 (m, 2H); MS (ES) 519.81 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.92 分。

【0669】

N-(2-{6-[4-(2-エチルフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.217)

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): δ = 1.28 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.85 (s, 1H), 2.76 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.87-3.10 (m, 4H), 3.45-3.59 (m, 2H), 3.83 (brt, 2H, J = 5.8 Hz), 3.91-4.5 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.99-7.19 (m, 3H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 8.37-8.48 (m, 2H); MS (ES) 511.86 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 8.92 分。

【0670】

N-(2-{6-[4-(2,4-ジメトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.218)

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): δ = 1.85 (s, 3H), 2.93-3.08 (m, 4H), 3.46-3.59 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 5H), 3.90-4.40 (m, 4H), 6.45 (dd, 1H, J = 8.6, 2.6 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.94 (s, 1H), 7.33-7.52 (m, 3H), 8.35-8.48 (m, 2H); MS (ES) 543.86 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 7.00 分。

10

【0671】

N-(2-{6-[4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.219)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.81 (s, 3H), 3.0-3.12 (m, 4H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.83-3.92 (m, 4H), 6.89 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.98-7.40 (m, 3H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.76-7.87 (m, 1H), 8.01-8.11 (m, 1H), 8.35-8.47 (m, 2H); MS (ES) 547.83 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 8.11 分。

【0672】

N-(2-{6-[4-(4-クロロフェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.220)

20

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.22-1.50 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.81-1.97 (m, 2H), 2.91-3.17 (m, 2H), 3.30-3.44 (m, 2H), 3.56-3.73 (m, 2H), 3.85-3.96 (m, 2H), 4.33-4.54 (m, 2H), 6.98 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.38-7.54 (m, 3H), 7.80-7.91 (m, 1H), 8.02-8.13 (m, 1H), 8.36-8.48 (m, 2H); MS (ES) 546.82 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 8.96 分。

【0673】

N-{2-[6-(5-ベンジル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.221)

MS (ES) 509.87 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 4.05 分。

30

【0674】

N-(2-{6-[4-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.222)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.81 (s, 3H), 2.95-3.08 (m, 4H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.80-3.96 (m, 4H), 6.69-6.96 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 7.39-7.53 (m, 3H), 7.76-7.88 (m, 1H), 8.00-8.11 (m, 1H), 8.35-8.48 (m, 2H); MS (ES) 321.81 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 6.86 分。

【0675】

N-(2-{6-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.223)

40

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.81 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 4H), 3.43-3.75 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 7.18 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.76-7.90 (m, 1H), 8.00-8.12 (m, 1H), 8.34-8.48 (m, 1H); MS (ES) 551.73 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 8.83 分。

【0676】

N-(2-{6-[5-(4-クロロフェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.224)

MS (ES) 529.77 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 8.15 分。

【0677】

50

N-{2-[6-(4-フェノキシメチルピペリジン-1-カルボニル)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル}-アセトアミド (26.225)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.20-1.50 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.82-2.00 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.95-3.18 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.57-3.71 (m, 2H), 3.90 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.45 (brd, 2H, J = 11.8 Hz), 6.86-7.20 (m, 4H), 7.29 (dd, 2H, J = 7.0, 1.4 Hz), 7.38-7.53 (m, 3H), 7.76-7.89 (m, 1H), 8.00-8.11 (m, 1H), 8.35-8.48 (m, 2H); MS (ES) 512.90 [MH^+]; t_R (方法 A) = 8.12 分。

N-(2-{6-[4-(4-シアノフェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.226)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.22-1.49 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.82-1.98 (m, 2H), 2.02-2.24 (m, 1H), 2.92-3.17 (m, 2H), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.56-3.74 (m, 2H), 4.01 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.35-4.52 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.13 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.77 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.80-7.88 (m, 1H), 7.99-8.10 (m, 1H), 8.33-8.47 (m, 2H); MS (ES) 537.88 [MH^+]; t_R (方法 A) = 7.61 分。

【0678】

N-(2-{6-[4-(3-シアノフェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.227)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.22-1.48 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.83-1.98 (m, 2H), 2.03-2.25 (m, 1H), 2.94-3.19 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.56-3.73 (m, 2H), 3.98 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 4.34-4.54 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.36-7.55 (m, 6H), 7.78-7.89 (m, 1H), 8.00-8.12 (m, 1H), 8.35-8.47 (m, 2H); MS (ES) 537.87 [MH^+]; t_R (方法 A) = 7.80 分。

【0679】

N-(2-{6-[4-(2-メチルスルファニルフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.228)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 4H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.77-3.92 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 7.06-7.22 (m, 4H), 7.74-7.87 (m, 1H), 7.97-8.13 (m, 1H), 8.32-8.48 (m, 2H); MS (ES) 529.91 [MH^+]; t_R (方法 A) = 8.09 分。

【0680】

N-(2-{6-[4-(2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.229)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.81 (s, 3H), 3.06-3.19 (m, 4H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.58-3.74 (m, 2H), 3.78-3.94 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.34-7.53 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 8.0, 1.4 Hz), 8.00-8.11 (m, 1H), 8.34-8.48 (m, 2H); MS (ES) 528.89 [MH^+]; t_R (方法 A) = 7.49 分。

【0681】

N-(2-{6-[4-(3-クロロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.230)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.81 (s, 1H), 3.32-3.45 (m, 6H), 3.58-3.77 (m, 2H), 3.80-3.93 (m, 4H), 6.78-7.04 (m, 4H), 7.26 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.80-7.93 (m, 1H), 8.01-8.13 (m, 1H), 8.37-8.49 (m, 2H); MS (ES) 517.85 [MH^+]; t_R (方法 A) = 8.13 分。

【0682】

N-(2-{2-フェニル-6-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.231)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.81 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 7H), 3.59-3.74 (m, 2H), 3.81-3.94 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 7.12 (brd, 1H, J = 7.4 Hz), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 4H), 7.80-7.91 (m, 1H), 8.00-8.11 (m, 1H), 8.36-8.47 (m, 2H)

10

20

30

40

50

; MS (ES) 551.88 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 8.41 分。

【0683】

2-{4-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-安息香酸メチルエステル (26.232)

¹H NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 1.81 (s, 3H), 2.99-3.12 (m, 4H), 3.32-3.71 (m, 4H), 3.80-3.91 (m, 7H), 6.94-7.20 (m, 4H), 7.35-7.57 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H, J = 6.8, 1.4 Hz), 7.76-7.89 (m, 1H), 7.99-8.11 (m, 1H), 8.34-8.47 (m, 2H); MS (ES) 541.89 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.36 分。

【0684】

N-{2-[2-フェニル-6-(4-o-トリルピペラジン-1-カルボニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-エチル}-アセトアミド (26.233)

¹H NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 1.81 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.85-3.00 (m, 4H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 2H), 3.82-3.93 (m, 4H), 6.92-7.09 (m, 3H), 7.18 (brt, 2H, J = 7.4 Hz), 7.39-7.53 (m, 3H), 7.76-7.89 (m, 1H), 8.00-8.12 (m, 1H), 8.36-8.48 (m, 2H); MS (ES) 497.89 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 8.15 分。

【0685】

N-(2-{6-[4-(3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.234)

¹H NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 1.81 (s, 3H), 3.16-3.45 (m, 6H), 3.57-3.70 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.80-3.91 (m, 4H), 6.36-6.63 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.15 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.38-7.53 (m, 3H), 7.77-7.91 (m, 1H), 7.99-8.12 (m, 1H), 8.34-8.48 (m, 2H); MS (ES) 513.95 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.37 分。

【0686】

N-(2-{6-[4-(3,4-ジクロロフェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.235)

¹H NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 1.20-1.45 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.81-1.97 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.92-3.17 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 2H), 3.95 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 4.35-4.53 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 8.8, 3.0 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.39-7.57 (m, 4H), 7.76-7.89 (m, 1H), 7.99-8.12 (m, 1H), 8.35-8.49 (m, 2H); MS (ES) 580.80 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 9.40 分。

【0687】

N-(2-{6-[4-(2-シアノフェノキシメチル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.236)

¹H NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 1.27-1.48 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.82-1.99 (m, 2H), 2.06-2.26 (m, 1H), 2.93-3.16 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.53-3.73 (m, 2H), 4.06 (brd, 2H, J = 6.2 Hz), 4.31-4.53 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.37-7.50 (m, 3H), 7.58-7.76 (m, 2H), 7.77-7.85 (m, 1H), 7.97-8.08 (m, 1H), 8.34-8.45 (m, 2H); MS (ES) 538.12 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 6.22 分。

N-(2-{6-[4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.237)

¹H NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 1.80 (s, 3H), 2.02-2.24 (m, 2H), 2.54-2.70 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 4H), 3.56-3.74 (m, 2H), 4.50-4.70 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.40-7.53 (m, 5H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.74-7.84 (m, 1H), 7.99-8.10 (m, 1H), 8.35-8.48 (m, 2H); MS (ES) 541.99 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 6.5 分。

【0688】

N-(2-{6-[4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド メタンスルホン酸塩 (26.237・MsOH)

10

20

30

40

50

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): δ = 1.90 (s, 3H), 2.08-2.32 (m, 2H), 2.66 (brs, 2H), 2.72 (brs, 3H), 3.57 (brt, 2H, J = 6.4 Hz), 3.93 (brt, 2H, J = 6.2 Hz), 4.73 (brd, 2H, J = 12.8 Hz), 7.18 (brs, 1H), 7.35-7.49 (m, 2H), 7.50-7.74 (m, 5H), 8.07-8.31 (m, 2H); MS (ES) 541.8 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 7.7 分。

【0689】

N-(2-{6-[4-(2-メタンスルフィニルフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.238)

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): δ = 1.86 (s, 3H), 2.89 (brs, 5H), 3.13-3.38 (m, 3H), 3.46-3.60 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 2H), 3.91-4.08 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.20-7.63 (m, 6H), 7.70-7.96 (m, 1H), 8.30-8.59 (m, 2H); MS (ES) 545.85 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 6.12 分。

10

【0690】

2-{4-[4-(2-アセチルアミノエチルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-ベンズアミド (26.239)

^1H NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 1.78 (s, 3H), 2.92-3.09 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.54-3.70 (m, 2H), 3.80-3.96 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 7.06-7.22 (m, 2H), 7.35-7.55 (m, 5H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.74-7.86 (m, 1H), 7.97-8.80 (m, 1H), 8.32-8.44 (m, 2H); MS (ES) 526.89 [MH^+]; t_{R} (方法 B) = 12.60 分。

【0691】

N-(2-{6-[4-シアノ-4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.240)

20

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz) δ = 1.85 (s, 3H), 1.98-2.22 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 2H), 3.40-3.64 (m, 4H), 3.83 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 4.70 (brd, 2H, J = 14.2 Hz), 6.96 (s, 1H), 6.98-7.14 (m, 2H), 7.26-7.53 (m, 5H), 8.31-8.51 (m, 2H); MS (ES) 537.93 [MH^+]; t_{R} (方法A) = 7.55 分。

【0692】

N-(2-{6-[4-(3-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.241)

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): δ = 1.86 (s, 3H), 2.03-2.35 (m, 4H), 3.36-3.63 (m, 4H), 3.83 (brt, 2H, J = 6.2 Hz), 4.74 (brd, 2H, J = 13.8 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.32-7.56 (m, 6H), 7.57-7.66 (m, 1H), 8.34-8.52 (m, 2H); MS (ES) 541.91 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 8.14 分。

30

【0693】

N-(2-{6-[4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.242)

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): δ = 1.85 (s, 3H), 2.03-2.28 (m, 4H), 3.36-3.61 (m, 4H), 3.52-3.61 (m, 5H), 4.71 (brd, 2H, J = 14.4 Hz), 6.85-7.01 (m, 2H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.28-7.50 (m, 4H), 8.33-8.50 (m, 2H); MS (ES) 537.93 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 7.66 分。

【0694】

40

N-(2-{6-[4-(4-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.243)

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): δ = 1.86 (s, 3H), 2.00-2.31 (m, 4H), 3.36-3.62 (m, 4H), 3.83 (brt, 2H, J = 6.0 Hz), 4.73 (brd, 2H, J = 14 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.50-7.61 (m, 2H), 8.34-8.50 (m, 2H); MS (ES) 541.92 [MH^+]; t_{R} (方法 A) = 8.18 分。

【0695】

N-(2-{6-[4-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド (26.244)

^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): δ = 1.87 (s, 3H), 1.97-2.32 (m, 4H), 3.42-3.60 (m, 4H)

50

), 3.80 (s, 3H), 3.81-3.89 (m, 2H), 4.72 (brd, 2H, J = 14 Hz), 6.88-7.04 (m, 3H), 7.34-7.53 (m, 5H), 8.34-8.49 (m, 2H); MS (ES) 537.94 [MH⁺]; t_R (方法 A) = 7.57 分。

【0696】

(S)-7-ベンゼンスルホニル-4-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (28. c)

27 (126 mg)、およびジヒドロキシプロピルアミン (273 mg) を、無水DMSO (2 mL)中で、80°C、窒素下4時間攪拌した。この反応混合物を、室温にまで冷却し、水 (10 mL)で希釈した。生じた混合物を、0.5Nの塩酸を用いて、白色固体が生成するまで (pH 3.5~4.0) 酸性化した。この固体を、ろ過により収集し、冷水を用いて洗浄し、真空下で乾燥させた。白色固体 (131 mg)を、93%収率で得た。¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.30-3.33 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.65-6.71 (m, 1H), 3.82-3.97 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.55-7.68 (m, 3H), 8.38-8.49 (m, 4H); MS (ES): 468.9 (M⁺+1)。

【0697】

(S)-1-[7-ベンゼンスルホニル-4-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (31.c)

(S)-7-ベンゼンスルホニル-4-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (28.c) (47 mg)、29.237 (25 mg, 1.1 当量)、および PyBop (100 mg, 2.0 当量)を、室温、窒素下で6時間攪拌した。DMFを真空下で除去した。残渣をDCMと飽和 NaHCO₃水溶液に分配させた。水層を、DCMで二回抽出した。収集したDCMを層を、飽和 NaHCO₃水溶液、食塩水で洗浄し、MgSO₄にて乾燥させた。溶媒を除去した後、オフホワイト色の固体 (163 mg)が得られた。純粋な生成物 (63 mg)が、TLCでの精製により (シリカゲル、EtOAc/Hexane = 3/1)、94%収率で得られた。¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆+MeOH-d₄): δ = 2.40-2.75 (m, 2H), 2.78-2.90 (m, 4H), 3.30-3.50 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.60-3.97 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 7.20-7.68 (m, 9H), 8.34-8.37 (m, 4H)。

【0698】

(S)-4-(2-クロロフェニル)-1-[4-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]ピペリジン-4-カルボニトリル (26.245)

(S)-1-[7-ベンゼンスルホニル-4-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニル]-4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (31.c) (55 mg)を、メタノール中で攪拌し、1M NaOH水溶液で、室温、窒素下2時間処理した。生じた混合物を、3M HCl水溶液で中性化した (pH 7)。その後、溶媒を真空下で除去した。残渣を、DCM+MeOH中に溶解させ、TLC板上にチャージした。白色泡沫 (29 mg)が、67%収率で得られた。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃+MeOH-d₄): δ = 1.95-2.20 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H), 3.40-3.70 (m, 4H), 3.78-3.95 (m, 3H), 4.65-4.78 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.25-7.47 (m, 7H), 8.18-8.23 (m, 4H); MS (ES): 531.0 [MH⁺]

【0699】

次の化合物、26.246-26.250を、同様の方法により調製した。

【0700】

(S)-[4-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-{4-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]ピペラジン-1-イル}メタノン (26.246)

2%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.50-1.70 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.80-4.02 (m, 8H), 4.18-4.25 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 5H), 8.18-8.40 (m, 2H), 9.52 (brs, 1H); MS (ES): 548.9 (M⁺+1)。

【0701】

2-{6-[4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロ

ロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}アセトアミド (26.247)

2%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃+MeOH-d₄): δ = 2.10-2.30 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 5H), 7.48-7.60 (m, 2H), 8.38-8.40 (m, 2H); MS (ES): 513.9 (M⁺+1)。

【0702】

3-(6-{4-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}アセトアミド (26.248)

5%収率。¹H-NMR (200 MHz, MeOH-d₄): δ = 1.80-1.95 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 4H), 2.62-2.72 (m, 2H), 3.82-3.95 (m, 4H), 4.30 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.55-7.65 (m, 3H), 8.36-8.42 (m, 2H); MS (ES): 532.0 (M⁺+1)。

10

【0703】

3-{6-[4-(2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン-1-カルボニル]-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}プロピオンアミド (26.249)

1%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.00-2.20 (m, 2H), 2.55-2.80 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 2H), 4.00-4.15 (m, 2H), 4.70-4.85 (m, 2H), 6.00 (brs, 1H), 6.20 (brs, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 8H), 8.38-8.48 (m, 2H), 9.77 (brs, 1H); MS (ES): 527.9 (M⁺+1)。

【0704】

3-(6-{4-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]ピペラジン-1-カルボニル}-2-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)プロピオンアミド (26.250)

2%収率。¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.35-1.55 (m, 2H), 1.78-1.95 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.70-3.76 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 4H), 4.00-4.18 (m, 2H), 5.41 (brs, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.91 (brs, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.40-7.55 (m, 3H), 8.38-8.50 (m, 2H), 9.40 (brs, 1H); MS (ES): 546.0 (M⁺+1)。

20

【0705】

<化合物の活性>

本発明の化合物の生物学的活性を、放射性リガンド結合アッセイを行うことにより例証する。ここに開示した選択された化合物は、結合アッセイにおいて、A₁、A_{2a}、およびA₃レセプターに対する場合の2~57倍のA_{2b}アデノシンレセプターについての選択性、およびナノモルレベルでの効力を示す。結合アッセイの準備は、以下で説明する。

30

【0706】

具体的には、A₁、A_{2A}、およびA₃レセプターに比べて、A_{2B}レセプターについて次の選択性が観測された:

17.7 : 26×、 17.7-MsOH : 24×、 26.5 : 20×、 26.42 : 57×、 26.135 : 19×、 26.135・MsOH : 17×、 26.237 : 57×、 26.237・MsOH : 33×、 26.71 : A₁/A_{2B}二重アンタゴニストと82×。

【0707】

具体的には、A_{2B}レセプターについて次の K_iが、観測された:

40

17.7 : 5 nM。

【0708】

材料および方法:

材料; [³H]-DPCPX [シクロペンチル-1,3-ジプロピルキサンチン] (120 Ci/mmol)は、New England Nuclear (Boston, MA)から購入した。アデノシンデアミナーゼ、および全てのタンパク質分解酵素阻害剤混合液の錠剤は、Boehringer Mannheim 社 (Indianapolis, IN)から購入した。細胞培養剤は、血清がHyclone (Logan, UT)のものである以外は、Life Technologies (Grass Island, NY)のものを用了。

細胞株; 人体のA_{2B}レセプターを安定して発現するHEK293を、放射性リガンド結合アッセイのために使用した。細胞は、10%のFBS、0.2 mg/ml G418を含有するDMEM グルタマッ

50

クス(Glutamax)中で、37℃、5%二酸化炭素/95%大気中で増殖させた。

【0709】

膜調製；細胞を冷却したPBS緩衝液で二度洗浄し、プレートからこすり落とし、1000×gで、5分間遠心分離させた。細胞は、5 mM トリス、pH 7.4、5 mM EDTA、5 mM EGTA、タンパク質分解酵素阻害剤混合液錠剤の氷冷された緩衝液用いてホモジェナイズし、氷上で10分間培養した。このホモジェネートを32,000×gで、30分間遠心分離した。この膜を、50 mM トリス、pH 7.4、0.6 mM EDTA、5 mM MgCl₂の緩衝液中に再懸濁し、-80℃で、使用するまで保存した。タンパク質濃度は、ブラッドフォード(Bradford)の方法により決定した。

【0710】

放射性リガンド結合アッセイ；膜を、10 mM HEPES-KOH、pH7.4、1.0 mM EDTA；2 U/ml アデノシンデアミナーゼ、および0.1 mMベンズアミジンを含有する緩衝液中にホモジェナイズさせ、室温で30分間インキュベートした。放射性リガンドの解離定数 (K_d 値)、および最大結合部位 (B_{max}) は、飽和結合実験において決定された。飽和結合アッセイは、50 μ lの膜懸濁液、25 μ lの4% DMSO、25 μ lの増大する量の放射性リガンド、即ち [³H]-DPCPX (最終濃度が1~200 nM) を含有する反応混合物中で行った。競合結合アッセイは、50 μ lの膜懸濁液 (~5 μ g/well)、25 μ lの [³H]-DPCPX (最終濃度が~22 nM)、および25 μ lの化合物を含有する反応混合物中で行った。非特異的結合は、100 μ M NECAの存在下で測定した。化合物は、DMSO中に溶解させた後に、4%のDMSOを用いて希釈し、最終の最大DMSO濃度は、1%であった。インキュベーションは、1時間23.5℃で3回行った。セルハーベスターを用いて、GF/Cフィルターによる急速なろ過により、反応を終結させた。フィルターを、10 mM HEPES-KOH、pH 7.4を含有する氷冷した緩衝液0.4 mlを用いて、10回洗浄した。フィルターを乾燥させ、シンチレーション流体で覆い、トップカウントを数えた。

【0711】

均等物：

さらなるルーチンの実験をすることなく、当業者は、ここに明確に記述された本発明の特定の態様に対する多くの均等物を認識し、または確認することができるであろう。このような均等物は、特許請求の範囲に包含されるものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
			A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100109830
弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100084618
弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100092196
弁理士 橋本 良郎

(72)発明者 キャステルハノ、アーリンド・エル
アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 0 5 7 9、ニュー・シティー、イーグル・コート 3

(72)発明者 マクキッペン、ブライアン
アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 2 5 3 3、ホープウェル・ジャンクション、克蘭ベリー・
ドライブ 8 6

(72)発明者 ステイニグ、アーノ・ジー
アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 1 7 3 1、イースト・ノースポート、セドラス・アベニュー
1 4 9

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 国際公開第01/039777 (WO, A1)
国際公開第99/062518 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D487/04
A61K31/519
CAplus/REGISTRY(STN)