

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-534358

(P2009-534358A)

(43) 公表日 平成21年9月24日(2009.9.24)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 473/34</b> <b>(2006.01)</b>	C07D 473/34	3 6 1
<b>A61K 31/52</b> <b>(2006.01)</b>	C07D 473/34	C S P
<b>A61P 43/00</b> <b>(2006.01)</b>	A61K 31/52	
<b>A61P 29/00</b> <b>(2006.01)</b>	A61P 43/00	1 1 1
<b>A61P 19/02</b> <b>(2006.01)</b>	A61P 29/00	1 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-505894 (P2009-505894)	(71) 出願人	597011463 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ ュトラーセ 35
(86) (22) 出願日	平成19年4月19日 (2007.4.19)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月17日 (2008.12.17)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(86) 國際出願番号	PCT/EP2007/053847	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(87) 國際公開番号	W02007/147659	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葉
(87) 國際公開日	平成19年12月27日 (2007.12.27)		
(31) 優先権主張番号	0607944.6		
(32) 優先日	平成18年4月21日 (2006.4.21)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

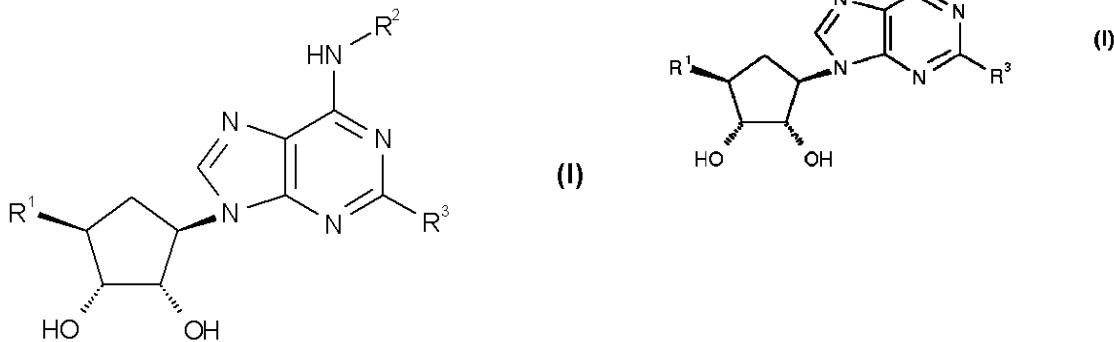
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アデノシンA3受容体アゴニスト

## (57) 【要約】

式(I)

## 【化1】

〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は本明細書に定義のとおりである〕

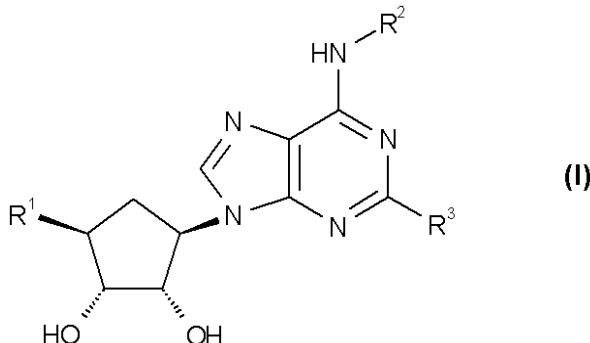
の化合物、ならびにそれらの製造および医薬としての使用。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

遊離形または塩形の式 I

## 【化 1】



10

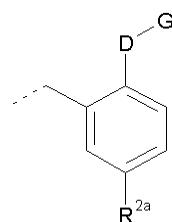
(式中、

$R^1$  は 1 ~ 4 個の環窒素原子を含み、そして所望により酸素および硫黄から成る群から選択される 1 ~ 4 個の他のヘテロ原子を含む N - 結合 3 - ~ 12 - 員ヘテロ環式基であり、当該基は所望により、オキソ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$  - アリール、 $R^{1a}$  または所望により  $OH$  で置換された  $C_1 - C_8$  - アルキルで置換されているか、または  $R^1$  は  $-NH - C_1 - C_8$  - アルキルカルボニル、 $-NH - C_3 - C_8$  - シクロアルキルカルボニル、 $-NH - SO_2 - C_1 - C_8$  - アルキル、 $-NH - C_7 - C_{14}$  - アラルキルカルボニル、 $-NH - C(=O) - 3 - ~ 12$  - 員ヘテロ環式基、 $-NH - C(=O) - C_6 - C_{10}$  - アリールまたは所望により  $R^{1a}$  で置換された  $-NH - C(=O) - C(=O) - NH - C_1 - C_8$  - アルキルであり、ここで  $R^{1a}$  は窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を 3 - ~ 12 - 員ヘテロ環式基であり、当該 3 - ~ 12 - 員ヘテロ環式は所望により、ハロ、シアノ、オキソ、 $OH$ 、カルボキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - アルキルスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニルまたは所望によりアミノカルボニルで置換された  $C_1 - C_8$  - アルコキシで置換されており；

$R^2$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $R$  - および  $S - 1$  - フェニルエチル、非置換ベンジル基、および 1 個以上の位置で  $C_1 - C_8$  - アルキル、アミノ、ハロ、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、ニトロ、 $OH$ 、アセトアミド、 $C_1 - C_8$  - アルコキシおよびスルホニルから成る群から選択される置換基で置換されたフェニルエチルもしくはベンジル基から成る群から選択されるか、または

 $R^2$  は

## 【化 2】



30

40

(式中、

$R^{2a}$  はハロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - アルキルオキシ、エテニルまたはエチニルであり；

$D$  はオキシ、チオ、 $NH$ 、 $C_1 - C_8$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_8$  - アルキルチオまたは  $-CO -$  アルキルアミノであり；そして

$G$  は所望により酸素、硫黄および窒素から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和または完全不飽和 5 - ~ 8 - 員環、または所望により酸素、硫黄および窒素から成る群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を独立して有する 2 個の縮

50

合部分飽和、完全飽和または完全不飽和3 - ~ 6 - 員環から成る二環式環であり；ここで当該Gは所望により独立して、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、ヒドロキシまたはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシでモノ-、ジ-またはトリ-置換されているか、またはGはシアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルコキシカルボニル、C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、C(S)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、C(NH)NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>、C(N(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>またはC(N(C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>)シクロアルキル)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>である）

であり、

R<sup>3</sup>はH、ハロ、所望によりハロもしくはOHで置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> - アルケン、所望によりC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルで置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> - アルキン、所望によりC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルもしくはOHで置換されたアリール、チオおよびC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルチオから選択され；

R<sup>4</sup>は結合、H、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> - アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルコキシ、または所望によりC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルと結合しており、所望により酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和または完全不飽和5 - ~ 8 - 員環、または二環式環もしくは所望によりC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - 架橋を有する二環式環であって、当該二環式環または架橋二環式環は所望により窒素、硫黄および窒素から独立して選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を有しており、ここで前記C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルコキシまたはR<sup>4</sup>環は所望により独立して、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、OHまたはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシでモノ-、ジ-またはトリ-置換されており；

R<sup>5</sup>は結合、H、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルまたはC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルであり、そして

R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>はそれらが結合している窒素と一体となって、完全飽和または部分不飽和4 ~ 9員環を形成し、当該環は所望により架橋されており、所望により酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を有しており、当該環は所望により独立して、オキソ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、アミノ、モノ - N - もしくはジ - N, N - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノカルボニル、モノ - N - もしくはジ - N, N - C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルアミノカルボニル、N - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル - N - C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルアミノカルボニル、モノ - N - もしくはジ - N, N - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ、モノ - N - もしくはジ - N, N - C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルアミン、N - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル - N - C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルアミノ、ホルミルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルアミノ、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニルアミノ、N - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニル - N - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルスルホニルアミノ、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルスルホニルアミノまたは所望によりC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルと結合しており、所望により酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和または完全不飽和5 - ~ 8 - 員環、または所望によりC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルと結合しており、所望により酸素、硫黄および窒素から成る群から選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を独立して有し、所望によりハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルもしくはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシでモノ-もしくはジ-置換されている2個の縮合部分飽和、完全飽和または完全不飽和3 - ~ 6 - 員環から成る二環式環でモノ-もしくはジ-置換されている】

の化合物。

### 【請求項 2】

R<sup>1</sup>が1 ~ 4個の環窒素原子を含み、そして所望により酸素および硫黄から成る群から

10

20

30

40

50

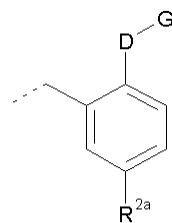
選択される 1 ~ 4 個の他のヘテロ原子を含む N - 結合 3 - ~ 1 2 - 員ヘテロ環式基を意味するか、または

R<sup>1</sup> が - NH - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルであり；

R<sup>2</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルまたは所望によりハロゲンで置換されたベンジルであるか、または

R<sup>2</sup> が

【化 3】



(式中、

R<sup>2a</sup> がハロ、トリフルオロメチル、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルオキシ、エテニルまたはエチニルであり；

D がオキシ、チオ、NH、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルチオまたは - CO - アルキルアミノであり；そして

G が所望により酸素、硫黄および窒素から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和または完全不飽和 5 - ~ 8 - 員環、または所望により酸素、硫黄および窒素から成る群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を独立して有する 2 個の縮合部分飽和、完全飽和または完全不飽和 3 - ~ 6 - 員環から成る二環式環であり；ここで当該 G が所望により独立して C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルでモノ - 、ジ - またはトリ - 置換されている)

であり、

R<sup>3</sup> が H、ハロ、所望によりハロもしくは OH で置換された C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> - アルケン、所望により C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルで置換された C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> - アルキン、所望により C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルもしくは OH で置換されたアリール、チオおよび C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルチオから選択される、

請求項 1 の化合物。

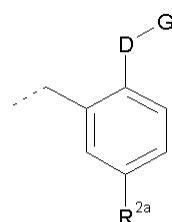
【請求項 3】

R<sup>1</sup> が 1 ~ 4 個の環窒、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む結合 5 - ~ 1 2 - 員ヘテロ環式基であるか、または

R<sup>1</sup> が - NH - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルであり；

R<sup>2</sup> が

【化 4】



(式中、

R<sup>2a</sup> がハロゲンであり；

D が C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシであり；そして

G がメチル基で置換された 5 - 員ヘテロ環式環である)

であるか、または

R<sup>2</sup> がハロゲンで置換されたベンジルであるか、または

R<sup>2</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルであり；そして

10

20

30

40

50

$R^3$  が H、ハロ、または所望により  $C_1 - C_8$  - アルキルで置換された  $C_2 - C_{10}$  - アルキンである、

請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が

【表 1】

$R^1$	$R^2$	$R^3$
		Cl
		Cl
	CH <sub>3</sub>	
		H
		H

10

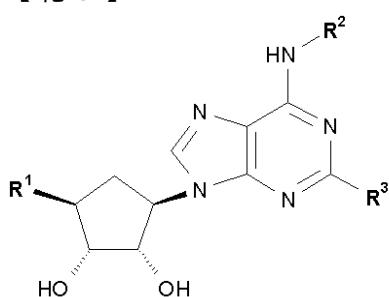
20

30

40

である、請求項 1 の式 I

【化 5】



50

の化合物。

【請求項 5】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 7】

アデノシン A<sub>3</sub> 受容体の活性化によって介在される状態の処置用医薬の製造における、  
請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物の使用。

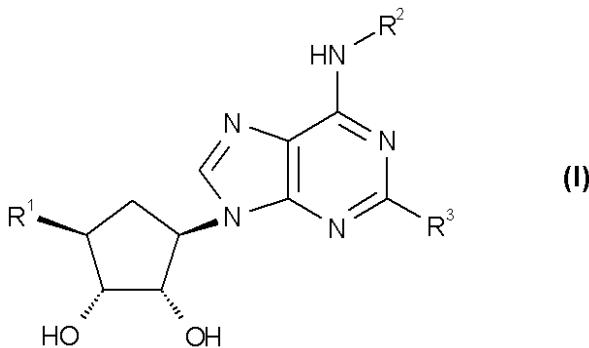
【請求項 8】

アデノシン A<sub>3</sub> 受容体の活性化によって介在される状態がリウマチ性関節炎である、  
請求項 7 に記載の化合物の使用。 10

【請求項 9】

式 (I)

【化 6】

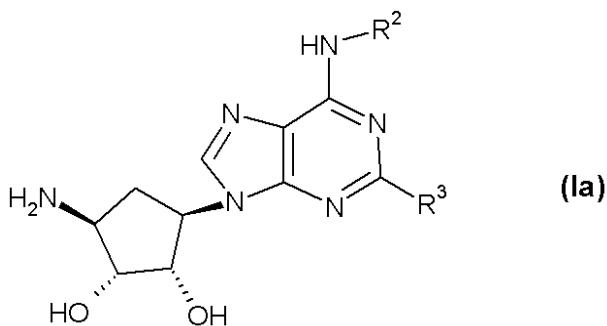


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は上記定義のとおりである]

の化合物の製造方法であって：

(i) (A) 式 (I) の化合物の製造のために、式 (Ia)

【化 7】



[式中、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は上記定義のとおりである]

の化合物をアセチルクロライドと塩基の存在下で反応させる工程；

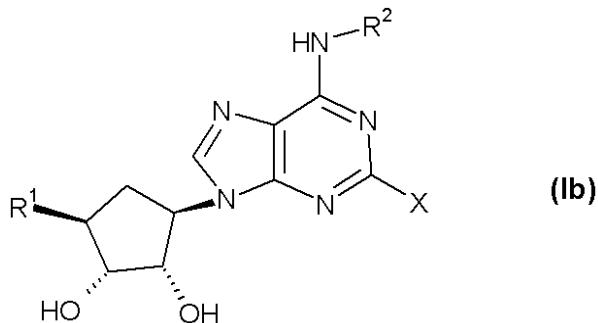
(B) R<sup>3</sup> が C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルキニルである式 (I) の化合物の製造のために、式  
(Ib) 40

20

30

40

## 【化 8】

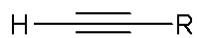


10

〔式中、Xは脱離基である〕

の化合物を式

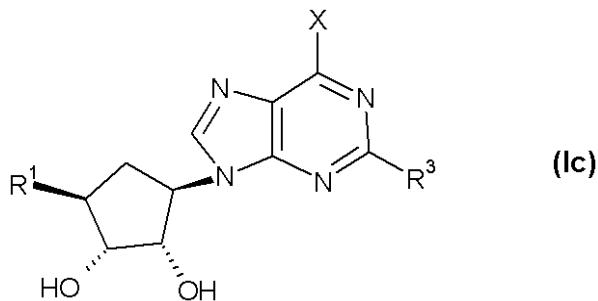
## 【化 9】

〔式中、RはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり得る〕

の化合物と反応させる工程；

(C)式(I)の化合物の製造のために、式(Ic)

## 【化 10】



20

〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は上記定義のとおりであり；そしてXは脱離基である〕の化合物を、式H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup>（式中、R<sup>2</sup>は上記定義のとおりである）の化合物と塩基の存在下で反応させる工程；そして

30

(i)得られた式(I)の化合物を遊離形または薬学的に許容される塩形で回収する工程；

を含む方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、有機化合物、それらの製造および医薬としての使用に関する。

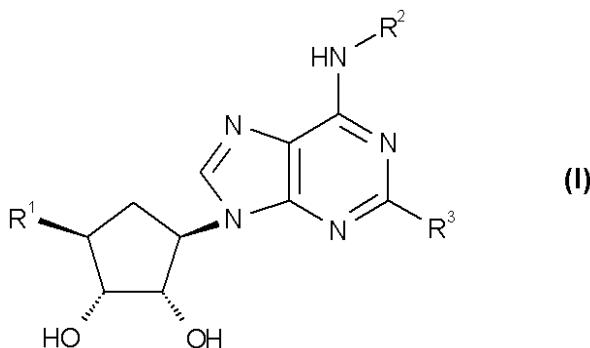
## 【発明の開示】

## 【0002】

1つの局面において本発明は、遊離形または塩形の式(I)

40

## 【化1】



10

〔式中、

$R^1$  は 1 ~ 4 個の環窒素原子を含み、そして所望により酸素および硫黄から成る群から選択される 1 ~ 4 個の他のヘテロ原子を含む N - 結合 3 - ~ 12 - 員ヘテロ環式基であり、当該基は所望により、オキソ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$  - アリール、 $R^{1a}$  または所望により OH で置換された  $C_1 - C_8$  - アルキルで置換されているか、または  $R^1$  は - NH -  $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニル、- NH -  $C_3 - C_8$  - シクロアルキルカルボニル、- NH -  $SO_2 - C_1 - C_8$  - アルキル、- NH -  $C_7 - C_{14}$  - アラルキルカルボニル、- NH -  $C(=O) - 3 - ~ 12 -$  員ヘテロ環式基、- NH -  $C(=O) - C_6 - C_{10}$  - アリールまたは所望により  $R^{1a}$  で置換された - NH -  $C(=O) - C(=O) - NH - C_1 - C_8$  - アルキルであり、ここで  $R^{1a}$  は窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を 3 - ~ 12 - 員ヘテロ環式基であり、当該 3 - ~ 12 - 員ヘテロ環式は所望により、ハロ、シアノ、オキソ、OH、カルボキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - アルキルスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニルまたは所望によりアミノカルボニルで置換された  $C_1 - C_8$  - アルコキシで置換されており；

20

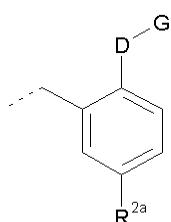
## 【0003】

$R^2$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、R - および  $S - 1 -$  フェニルエチル、非置換ベンジル基、および 1 個以上の位置で  $C_1 - C_8$  - アルキル、アミノ、ハロ、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、ニトロ、OH、アセトアミド、 $C_1 - C_8$  - アルコキシおよびスルホニルから成る群から選択される置換基で置換されたフェニルエチルもしくはベンジル基から成る群から選択されるか、または

30

 $R^2$  は

## 【化2】



40

〔式中、

$R^{2a}$  はハロ、トリフルオロメチル、シアノ、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - アルキルオキシ、エテニルまたはエチニルであり；

D はオキシ、チオ、NH、 $C_1 - C_8$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_8$  - アルキルチオまたは - CO - アルキルアミノであり；そして

G は所望により酸素、硫黄および窒素から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和または完全不飽和 5 - ~ 8 - 員環、または所望により酸素、硫黄および窒素から成る群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を独立して有する 2 個の縮合部分飽和、完全飽和または完全不飽和 3 - ~ 6 - 員環から成る二環式環であり；ここで当該 G は所望により独立して、ハロ、 $C_1 - C_8$  - アルキル、トリフルオロメチル、トリ

50

フルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル、ヒドロキシまたは $C_1 - C_8$  - アルコキシでモノ - 、ジ - またはトリ - 置換されているか、またはGはシアノ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニル、 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルコキシカルボニル、 $C(O)NR^4R^5$ 、 $C(S)NR^4R^5$ 、 $C(NH)NR^4NR^5$ 、 $C(N(C_1 - C_3))NR^4R^5$ または $C(N(C_3 - C_{10}))NR^4R^5$ である)

であり、

【0004】

$R^3$ はH、ハロ、所望によりハロもしくはOHで置換された $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ、 $C_2 - C_{10}$  - アルケン、所望により $C_1 - C_8$  - アルキルで置換された $C_2 - C_{10}$  - アルキン、所望により $C_1 - C_8$  - アルキルもしくはOHで置換されたアリール、チオおよび $C_1 - C_8$  - アルキルチオから選択され；

$R^4$ は結合、H、 $C_1 - C_{10}$  - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_{10}$  - アルコキシ、 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルコキシ、または所望により $C_1 - C_8$  - アルキルと結合しており、所望により酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和または完全不飽和5~8員環、または二環式環もしくは所望により $C_1 - C_8$  - 架橋を有する二環式環であって、当該二環式環または架橋二環式環は所望により窒素、硫黄および窒素から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有しており、ここで前記 $C_1 - C_{10}$  - アルキル、 $C_1 - C_{10}$  - アルコキシ、 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルコキシまたは $R^4$ 環は所望により独立して、ハロ、 $C_1 - C_8$  - アルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル、OHまたは $C_1 - C_8$  - アルコキシでモノ - 、ジ - またはトリ - 置換されており；

$R^5$ は結合、H、 $C_1 - C_8$  - アルキルまたは $C_1 - C_{10}$  - シクロアルキルであり、そして

【0005】

$R^4$ と $R^5$ はそれらが結合している窒素と一体となって、完全飽和または部分不飽和4~9員環を形成し、当該環は所望により架橋されており、所望により酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有しており、当該環は所望により独立して、オキソ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_1 - C_8$  - アルキル、アミノ、モノ - N - もしくはジ - N , N -  $C_1 - C_8$  - アルキルアミノカルボニル、モノ - N - もしくはジ - N , N -  $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキルアミノカルボニル、 $N - C_1 - C_8$  - アルキル - N -  $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキルアミノカルボニル、モノ - N - もしくはジ - N , N -  $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ、モノ - N - もしくはジ - N , N -  $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキルアミン、 $N - C_1 - C_8$  - アルキル - N -  $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキルアミノ、ホルミルアミノ、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニルアミノ、 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキルカルボニルアミノ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニルアミノ、 $N - C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニル - N -  $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ、 $C_1 - C_8$  - スルファモイル、 $C_1 - C_8$  - アルキルスルホニルアミノ、 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキルスルホニルアミノまたは所望により $C_1 - C_8$  - アルキルと結合しており、所望により酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和または完全不飽和5~8員環、または所望により $C_1 - C_8$  - アルキルと結合しており、所望により酸素、硫黄および窒素から成る群から選択される1~4個のヘテロ原子を独立して有し、所望によりハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_8$  - アルキルもしくは $C_1 - C_8$  - アルコキシでモノ - もしくはジ - 置換されている2個の縮合部分飽和、完全飽和または完全不飽和3~6員環から成る二環式環でモノ - もしくはジ - 置換されている】

の化合物を提供する。

【0006】

他の局面において本発明は、

10

20

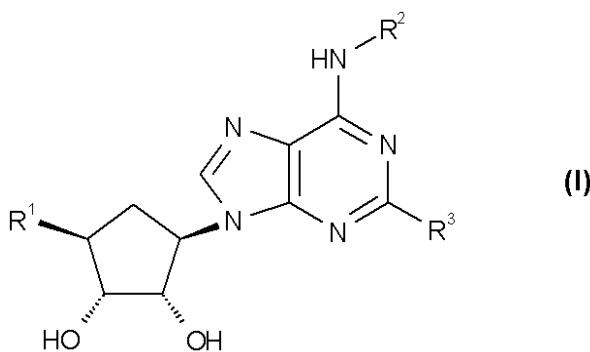
30

40

50

遊離形または塩形の式 (I)

【化3】



10

〔式中、

R<sup>1</sup> が 1 ~ 4 個の環窒素原子を含み、そして所望により酸素および硫黄から成る群から選択される 1 ~ 4 個の他のヘテロ原子を含む N - 結合 3 - ~ 12 - 員ヘテロ環式基を意味するか、または

R<sup>1</sup> が - NH - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルであり；

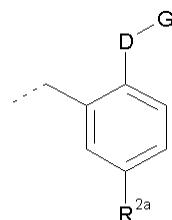
【0007】

R<sup>2</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルまたは所望によりハロゲンで置換されたベンジルであるか、または

R<sup>2</sup> が

20

【化4】



〔式中、

R<sup>2a</sup> がハロ、トリフルオロメチル、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルオキシ、エテニルまたはエチニルであり；

30

D がオキシ、チオ、NH、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルチオまたは - CO - アルキルアミノであり；そして

G が所望により酸素、硫黄および窒素から成る群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する部分飽和、完全飽和または完全不飽和 5 - ~ 8 - 員環、または所望により酸素、硫黄および窒素から成る群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を独立して有する 2 個の縮合部分飽和、完全飽和または完全不飽和 3 - ~ 6 - 員環から成る二環式環であり；ここで当該 G が所望により独立して C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルでモノ - 、ジ - またはトリ - 置換されている)

40

であり、

【0008】

R<sup>3</sup> が H、ハロ、所望によりハロもしくは OH で置換された C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> - アルケン、所望により C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルで置換された C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> - アルキン、所望により C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルもしくは OH で置換されたアリール、チオおよび C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルチオから選択される】

の化合物を提供する。

【0009】

式 (I) において、R<sup>1</sup> は好適には窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 - ~ 12 - 員ヘテロ環式環である。好ましくは R<sup>1</sup>

50

はトリアゾールのような 5 - ~ 6 - 員ヘテロ環式環である。

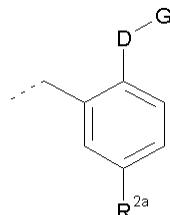
【0010】

式(I)において、R<sup>1</sup>はまた、好適には-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルカルボニルである。-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルカルボニルは好ましくは-NHC(O)CH<sub>3</sub>である。

【0011】

式(I)において、R<sup>2</sup>は好適には、

【化5】



10

〔式中、

R<sup>2a</sup>は好適にはハロゲン、例えば塩素であり；

Dは好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシであり；そして

Gは好適には5-員ヘテロ環式基、例えばメチル基でモノ-置換されたイソキサゾールである〕

である。

20

【0012】

式(I)において、R<sup>2</sup>はまた好適には、ハロゲンでモノ-置換されたベンジルである。好ましくはハロゲンはヨウ素である。

【0013】

式(I)において、R<sup>2</sup>はまた好適には、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、好ましくはメチルである。

【0014】

式(I)において、R<sup>3</sup>は好適には、H、ハロまたは所望によりC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルで置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-アルキンである。

【0015】

30

定義

定義

本明細書において使用されている用語は、下記の意味を有する：

「所望により置換された」は、1個以上の位置で、列挙した基の何れか1個または任意の組合せで置換されていてもよい基を意味する。

「ハロ」または「ハロゲン」は、本明細書において使用するとき、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る。好ましくはハロは塩素である。

「ヒドロキシ」は、本明細書において使用するとき、OHである。

【0016】

「C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル」は、本明細書において使用するとき、1~8個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキルを意味する。好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルである。

40

「C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシ」は、本明細書において使用するとき、1~8個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルコキシ、例えばO-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルを意味する。好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシである。

【0017】

「C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルアミノ」および「ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル)アミノ」は、本明細書において使用するとき、それぞれ1または2個の、同一または異なっていてもよい上記定義のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル基で置換されているアミノを意味する。

「C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルカルボニル」および「C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシカルボニル」は

50

、本明細書において使用するとき、カルボニル基に炭素原子で結合している上記定義の  $C_1 - C_8$  - アルキルまたは  $C_1 - C_8$  - アルコキシをそれぞれ意味する。

【0018】

「 $C_6 - C_{10}$  - アリール」、本明細書において使用するとき、6 - 10 個の炭素原子を含む1価炭素環式芳香族性基を意味し、これは例えば、単環式基、例えばフェニル；または二環式基、例えばナフチルであり得る。

「 $C_7 - C_{14}$  - アラルキル」は、本明細書において使用するとき、上記定義の  $C_6 - C_{10}$  - アリールで置換されたアルキル、例えば  $C_1 - C_4$  - アルキルを意味する。好ましくは、 $C_7 - C_{14}$  - アラルキルは  $C_7 - C_{10}$  - アラルキル、例えばフェニル -  $C_1 - C_4$  - アルキルである。

10

【0019】

「 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノカルボニル」および「 $C_3 - C_8$  - シクロアルキルアミノカルボニル」は、本明細書において使用するとき、カルボニル基と炭素原子で結合している上記定義の  $C_1 - C_8$  - アルキルアミノおよび  $C_3 - C_8$  - シクロアルキルアミノをそれぞれ意味する。好ましくは  $C_1 - C_8$  - アルキルアミノカルボニルおよび  $C_3 - C_8$  - シクロアルキル - アミノカルボニルは、それぞれ  $C_1 - C_4$  - アルキルアミノカルボニルおよび  $C_3 - C_8$  - シクロアルキルアミノカルボニルである。

【0020】

「 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基」は、本明細書において使用するとき、3 ~ 15 個の環炭素原子を有する炭素環式基、例えば芳香族性または非芳香族性単環式基、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルもしくはフェニル；または二環式基、例えばビシクロオクチル、ビシクロノニル、ビシクロデシル、インダニルもしくはインデニルを意味し、これらはいずれも、1 個以上、通常 1 または 2 個の  $C_1 - C_4$  - アルキル基で置換されていてもよい。

20

【0021】

「窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む  $3 - \sim 12$  - 員ヘテロ環式環」は、本明細書において使用するとき、例えばフラン、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、イソトリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピペリジン、ピラジン、オキサゾール、イソキサゾール、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリノ、トリアジン、オキサジンまたはチアゾールである。好ましいヘテロ環式環には、ピペラジン、ピロリジン、モルホリノ、イミダゾール、イソトリアゾール、ピラゾール、テトラゾール、チアゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピペリジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾールおよびアゼチジンが含まれる。 $3 - \sim 12$  - 員ヘテロ環式環は、置換または非置換であり得る。

30

【0022】

本明細書および特許請求の範囲において、文脈がそうでないことを要求しない限り、「含む」なる用語またはその変形、例えば「含んで成る」または「含有」は、記載の整数もしくは工程、または整数もしくは工程の群を含むが、あらゆる他の整数もしくは工程、または整数もしくは工程の群を排除しないことを意図していると理解される。当業者に理解されるとおり、化学的に可能である置換基の組合せのみが本発明の態様である。

40

【0023】

とりわけ好ましい特定の式 (I) の化合物は、下記実施例に記載のものである。

【0024】

立体異性体は不斉炭素原子が存在する化合物である。当該化合物は個々の光学的に活性な異性体形態、またはそれらの混合物、例えばジアステレオマー混合物として存在する。本発明は、個々の光学的に活性な R および S 異性体、ならびにそれらの混合物をいずれも包含する。個々の異性体を、当業者に周知の方法、例えばキラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分割することができる。

50

互変異性体は、平衡状態で存在し、容易に一方の異性体形態から他方に変換することができる2個またはそれ以上の構造異性体の1個である。

【0025】

本発明の化合物は、非溶媒和物形態および溶媒和物形態のいずれでも存在し得る。「溶媒和物」なる用語は、本明細書において、本発明の化合物と1種以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えばエタノールを含む分子複合体を説明するために使用する。「水和物」なる用語は、前記溶媒が水であるときに使用される。

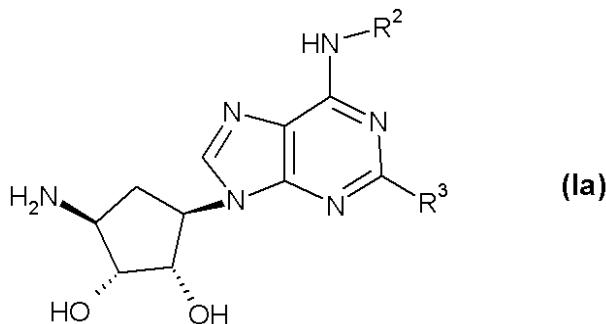
【0026】

合成

本発明はまた、他の局面において、遊離形または塩形の式(I)の化合物の製造方法であって：

(i) (A) 式(I)の化合物の製造のために、式(Ia)

【化6】



10

20

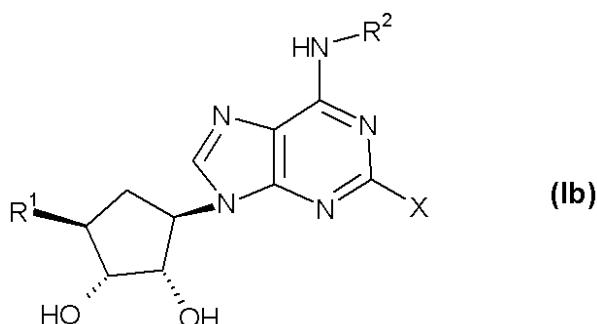
[式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記定義のとおりである]

の化合物をアセチルクロライドと塩基の存在下で反応させる工程；

【0027】

(B) R<sup>3</sup>がC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-アルキニルである式(I)の化合物の製造のために、式(Ib)

【化7】



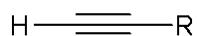
30

30

[式中、Xは脱離基である]

の化合物を式

【化8】



40

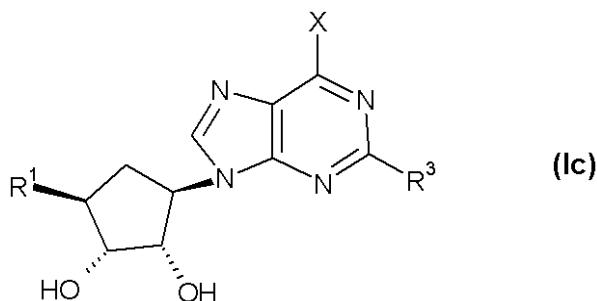
[式中、RはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルであり得る]

の化合物と反応させる工程；

【0028】

(C) 式(I)の化合物の製造のために、式(Ic)

## 【化9】



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は上記定義のとおりであり；そして  
Xは脱離基である〕

10

の化合物を、式H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup>（式中、R<sup>2</sup>は上記定義のとおりである）の化合物と塩基の存在下で反応させる工程；そして

（i i）得られた式（I）の化合物を遊離形または薬学的に許容される塩形で回収する工程；

を含む方法を提供する。

## 【0029】

式（I）の化合物を、例えば以下および実施例に記載の反応および技術を用いて製造することができる。反応を、使用する試薬および物質に適した、そして変換を行うのに好適な溶媒中で行うことができる。分子に存在する官能性を目的の変換に一致させるべきであることが当業者に理解されよう。これには、目的の本発明の化合物を得るために、合成工程の順序を修正するか、またはある具体的な方法スキームを他のものに修正する判断が必要であろう。

20

## 【0030】

下記反応スキームに示す合成中間体および最終生成物の様々な置換基は、当業者に理解されるとおり必要である場合には保護基と共に、十分に合成終了した形態で、または後に当業者に周知の方法で最終生成物に合成することができる前駆体形態で存在していてもよい。置換基はまた、合成シーケンスの間または合成シーケンスの完了後に加えることができる。多くの場合、一般的に使用される官能基の操作を用いてある中間体を他の中間体に、あるいはある式（I）の化合物を他の式（I）の化合物に変換することができる。かかる操作の例は、エステルまたはケトンのアルコールへの変換；エステルのケトンへの変換；エステル、酸およびアミドの相互変換；アルコールおよびアミンのアルキル化、アシル化およびスルホニル化；ならびにその他多くのものである。一般的な反応、例えばアルキル化、アシル化、ハロゲン化または酸化を用いて置換基を加えることもできる。かかる操作は当業者に周知であり、多くの参考文献がかかる操作の手順および方法をまとめている。多くの官能基操作、ならびに有機合成の分野で一般的に使用される他の変換についての有機合成の基本的な文献の例および言及が存在する文献は、以下のものである：March's Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); および Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991)。

30

40

40

## 【0031】

当該分野におけるあらゆる合成経路の設計における他の主要な考慮点は、本発明に記載の化合物に存在する反応性官能基の保護に用いる保護基の正しい選択である。保護基が同じ分子内の他の保護基の除去なしに除去することができるか、あるいは複数の保護基を同じ反応工程を用いて除去することができるよう、目的とする結果に依存して同じ分子内で複数の保護基を選択することができる。熟練した技術者に多くの他の方法を開示している権威ある文献は、Protective Groups In Organic Synthesis, Greene and Wuts, Eds., Wiley and Sons (1999)である。化学的に可能である置換基の組合せのみが本発明の態様

50

であることが当業者に理解される。

【0032】

薬理学的活性および使用

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、医薬として有用である。とりわけ、それらはアデノシンA<sub>3</sub>受容体を活性化し、すなわちそれらはA<sub>2A</sub>受容体アゴニストとして作用する。それらのA<sub>3</sub>アゴニストとしての特性は、WO 05/063246、WO 02/055085、WO 95/02604およびWO 06/011130に記載されている。

【0033】

下記実施例の化合物は、下記アッセイにおいて5.0 μM未満のK<sub>i</sub>値およびEC<sub>50</sub>値を有する。例えば、実施例1の化合物はK<sub>i</sub>結合アッセイにおいて0.91 nMのK<sub>i</sub>値を、そしてA<sub>3</sub>[<sup>35</sup>S]-GTPガムマS機能的アッセイにおいて11.0 nMのEC<sub>50</sub>値を有する。

【0034】

A<sub>3</sub>結合アッセイプロトコル

略語一覧

【表1】

A <sub>3</sub>	アデノシンA <sub>3</sub> 受容体	I-AB-MECA	N 6 - (4-アミノ-3-ヨードベンジル) - 5' - N - メチルカルバモイル-アデノシン
BSA	ウシ血清アルブミン	K <sub>d</sub>	解離定数
CHO	チャイニーズハムスター卵巣	MgCl <sub>2</sub>	塩化マグネシウム
DMSO	ジメチルスルホキシド	NaCl	塩化ナトリウム
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸	トリス-HCl	トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタンヒドロクロライド
FCS	胎児ウシ血清		
HEPES	4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸		

【0035】

導入

広い範囲の生物学的機能の内因性調節剤であるアデノシンは、A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>およびA<sub>3</sub>(これらは全てGタンパク質と共に作用する)として分類される少なくとも4つの細胞表面受容体サブタイプと相互作用する。Linden, Annu Rev Pharmacol Toxicol, Vol. 41, pp. :775-787 (2001)参照。

【0036】

近年まで、アデノシンのほとんどの抗炎症作用はA<sub>2A</sub>受容体を通じて產生されていると考えられていた。しかし、A<sub>3</sub>サブタイプは、炎症および神経変性 [Kohno et al., Biochem Biophys Res Commun, Vol. 219, pp. 904-910 (1996)参照] および喘息 [Jacobson et al., Neuropharmacology, Vol. 36, pp. 1157-1165 (1997)参照] のような様々な病理において基本的な役割を有している可能性がある。

【0037】

アデノシン誘導体である4-アミノベンジル-5' - N - メチル - カルボキサミドアデノシン(A B - M E C A)は強力なA<sub>3</sub>受容体選択的アゴニストであり、これを参照化合物として使用する。Varani et al., Life Sci, Vol. 63, No. 5, pp. 81-87 (1998)参照。

【0038】

本発明の化合物をA<sub>3</sub>結合アッセイにおいて、ヨウ化リガンド[<sup>125</sup>I]-A B - M E C AとヒトA<sub>3</sub>受容体を安定して発現するCHO細胞から製造した膜を用いて試験した。

10

20

30

40

50

## 【0039】

方法材料

- CHOアデノシンA<sub>3</sub>膜
- [<sup>125</sup>I]-AB-MECA: Amersham Pharmacia Biotech (Cat# TRK)
- CGS21680: Tocris (1063)
- Unifilter GF/B 96ウェルプレート: Perkin Elmer (Cat# 6005174)
- 96ウェルU底ポリプロピレンプレート: Greiner (Cat# 650201)
- TopSeal: Canberra Packard (Cat# 6005185)
- BSA: Sigma Cat# A-6003
- アデノシンデアミナーゼ(1000U/mL): Roche Diagnostics Limited (Cat# 102121)
- Microscint-20(1L): Perkin Elmer (Cat# 6013611)
- 全ての他の化学物質は、Sigmaからであった。

10

## 【0040】

A<sub>3</sub>膜製造バッファー

- バッファーA 10mM HEPES、0.9% NaCl、0.2% EDTA、pH 7.4
- バッファーB 10mM HEPES、10mM EDTA、pH 7.4
- バッファーC 10mM HEPES、0.1mM EDTA、pH 7.4
- A<sub>3</sub>培養培地: Glutamax (Cat# 31980-022, Invitrogen)、50mL FCS (熱不活性化) (cat#10108-157, Invitrogen)、5mL HEPES (1M) (Cat# 15630-056, Invitrogen)を含むIscoves Modified DMEM 500mL

20

## 【0041】

製造プロトコル

- A<sub>3</sub> CHO細胞をローラーボトル中で、95%コンフルエントに達するまで37、5%CO<sub>2</sub>で培養した。
- 氷冷バッファーA(リフティングバッファー)40mLを加え、ローラーボトルをインキュベーターに10分間戻した。
- 細胞をボトル表面から、滅菌搔器を用いて取得し、氷上の50mL Falconチューブに移した。
- ローラー表面をバッファーA 10mLで洗浄した。これをFalconチューブに移し、これを500gで5分間、4で遠心分離した。
- 上清を除去し、氷冷バッファーB(溶解バッファー)25mLをペレットに加えた。

30

## 【0042】

- ペレットを氷上で、ポリトロン(4バースト5秒、各バースト間で20秒間隔)を用いてホモジナイズした。
- ホモジナイズした後、チューブを39,000×g、25分間、4で、Beckman Avanti J-251 Ultracentrifugeを用いて遠心分離した。
- 上清を除去し、氷冷バッファーC(凍結バッファー)20mLをチューブに加えた。
- ペレットを再度、氷上でポリトロンを用いてホモジナイズし、39,000g、25分間、4で、Beckman Avanti J-251 Ultracentrifugeで遠心分離した。
- 上清を除去し、ペレットを氷冷バッファー1mL中に再懸濁した。
- タンパク質定量を、ウシ血清アルブミンを標準として用いてBradford Protein Micro-アッセイ(BioRad(登録商標))で測定した。
- 膜濃度を調節し、バッファーCを用いて必要に応じて等分し、スナップ凍結させて-80で貯蔵した。

40

## 【0043】

結合アッセイバッファー

50

・ アッセイバッファー。50 mM トリス-HCl、pH 7.4、10 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA および 0.1% w/v BSA。4℃で貯蔵し、BSAを加えると1週間保存した。

・ 洗浄バッファー。50 mM トリス-HCl、pH 7.4 および 0.9% NaCl。4℃で貯蔵。

#### 【0044】

##### 化合物製造

参照および試験化合物の10 mM溶液を、DMSOで製造した。原液を4% (v/v) DMSOを含むアッセイバッファーで希釈して、最終濃度40 μMとした。

#### 【0045】

##### K<sub>d</sub>測定

CHO A<sub>3</sub>膜と放射リガンドの結合を、放射性ラベル化アゴニスト [<sup>125</sup>I]-I-AB-MECAを用いて0.002-5 nMの濃度範囲で行って、飽和結合を得た。結合実験を2連で、2.5 μgの膜を用いて全体積200 μLのアッセイバッファー中で行った。非特異的結合を、アゴニストI-AB-MECA 10 μMの存在下で測定した。

#### 【0046】

##### 結合アッセイ

アッセイを最終体積200 μL / ウェルで、U底ポリプロピレン96ウェルプレートで行った。アッセイ成分を下記の通り加えた：

・ 4% (v/v) DMSOを含むアッセイバッファー中試験化合物50 μL。全結合をビーカル50 μLを用いて測定した。40 μM I-AB-MECA 50 μLを用いて非特異的結合を測定して、最終アッセイ濃度10 μMとした。

・ 濃度1 nM (4×)の [<sup>125</sup>I]-I-AB-MECA 50 μLを最終アッセイ濃度0.25 μMとした。

・ 2.5 μg / mLの濃度のCHO A<sub>3</sub>膜 100 μLを、4 U / mL アデノシンデアミナーゼ (ADA) (最終アッセイ濃度2 U / mL)を含むアッセイバッファー中で、最終アッセイ濃度2.5 μg / ウェルとした。

#### 【0047】

化合物希釈物をBiomek 2000で製造して、40-0.002 μM (4×)の10濃度のシリーズを得た。各濃度の50 μLをDynex 96ウェルプレートに、Tomtec Quadraを用いて移した。全結合をI-AB-MECAの非存在下で測定し、そして非特異的結合を10 μM I-AB-MECAの存在下で測定した。CHO A<sub>3</sub>膜を使用の直前に解凍し、アデノシンデアミナーゼを4 U / mL (2×)で含むアッセイバッファーで2.5 μg / mLの濃度に希釈した。懸濁液を使用まで氷上に保った。放射性リガンド [<sup>125</sup>I]-I-AB-MECAを希釈し、50 μLを96ウェルプレートの全ウェルに加えて、採集法社製リガンド濃度0.25 nMとした。100 μLの希釈膜製造物を各ウェルに加えて全タンパク質濃度2.5 μg / ウェルとした後、アッセイバッファー 50 μLを各ウェルに加えた。96ウェルプレートを短時間攪拌し、120分間室温でインキュベートした。

#### 【0048】

このアッセイプレートからサンプルを、Unifilter GF/B プレート (0.5% (w/v) ポリエチレンイミン 50 μLを全ウェルに加えた)に自動Tomtec 9600収穫機を用いて収穫した。Unifilter GF/B プレートを3時間50分で、または一晩室温でインキュベートしてフィルターを乾燥させた。裏打ちフィルムをUnifilter GF/B プレートに適用し、Microscint-20を各ウェルに加え、プレートをTopSeal-Sを用いて製造業者の指示に従ってシールした。Unifilter GF/B プレートを、Packard TopCount (<sup>125</sup>I-Scintillation、1分 / ウェル)を用いて計測した。1分あたりの計測数 (cpm)を用いてIC<sub>50</sub>を決定し、これらからK<sub>i</sub>を、下記式を用いて決定した。Cheng and Prusoff, Biochem Pharmacol, Vol. 22, pp. 3099-3018 (1973)参照。

## 【数1】

$$K_i = \frac{IC50}{K_d}$$

(式中、

C = 放射リガンドの濃度；および

K<sub>d</sub> = リガンドの解離定数

## 【0049】

A<sub>3</sub>[<sup>35</sup>S]-GTP ガンマ S 結合機能的アッセイ

10

## 略語一覧

## 【表2】

[ <sup>35</sup> S]-GTP?S	グアノシン5' - [γ - <sup>35</sup> S] チオトリホスフエートのトリエチルアノニウム塩	I-AB-MECA	N6 - (4-アミノ-3-ヨードベンジル) - 5' - N-メチルカルバモイルアデノシン
BSA	ウシ血清アルブミン	MgCl <sub>2</sub>	塩化マグネシウム
CHO	チャイニーズハムスター卵巣	NaCl	塩化ナトリウム
DMSO	ジメチルスルホキシド	SPA	シンチレーション近接アッセイ
GDP	グアノシン5' - ジホスフェート	トリス-HCl	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンヒドロクロライド
GTP-?-S	グアノシン5' - O - (3 - チオトリホスフェート)	WGA	コムギ胚芽凝集素
HEPES	4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - エタンスルホン酸		

20

30

## 【0050】

本発明の化合物の機能的応答を確立するために、アッセイを行って、アデノシンA<sub>3</sub>受容体を安定して発現するCHO細胞から製造した膜において [<sup>35</sup>S]-GTP-S結合のA<sub>3</sub>アゴニスト刺激を測定した。 [<sup>35</sup>S]-GTP-Sと活性化Gタンパク質の結合のアゴニスト誘導性刺激を、アデノシン受容体を含む様々な受容体の機能的アッセイとして用いた。 Lorenzen et al., Mol Pharmacol, Vol. 49, pp. 915-926 (1996); および Jacobson et al., Drug Dev Res, Vol. 37, p. 131 (1996) 参照。

40

## 【0051】

[<sup>35</sup>S]-GTP-S結合アッセイを行うときには多くのことを考慮しなければならない。第1に、GDPがアッセイに含まれており、Gタンパク質不活性化を促進する。過剰のGDPはGタンパク質活性化の触媒速度を減少させ、高効率アゴニストの受容性が低下し得る。低効率アゴニストは、高濃度のGDPが存在するとき、応答誘発と競合し得る。なぜ高効率アゴニストがGDPプロックを克服することができるかという1つの可能性のある理論は、それらが受容体コンホーメーションを変化を誘導または安定化することである。第2に、高濃度のナトリウムイオンがアッセイの基本活性を低下させるのに必要であり、結果として高親和性結合が損なわれ得る。第3に、サブユニットのサブユニッ

50

トからの解離には  $Mg^{2+}$  イオンが必要であり、これはあるアゴニストの結合能に作用し得る。 $Mg^{2+}$  の存在はまた GTP-S の不可逆的結合を引き起こし、したがって非平衡状態を引き起こし得る。最後に、 $[^{35}S]$ -GTP-S 結合アッセイにおいて、GTP-S は全ての G タンパク質と結合し、すなわちこれは異なる G タンパク質間で区別せず、そして他の膜タンパク質アッセイと同様、プロテアーゼによるタンパク質分解に受容性もある。

#### 【0052】

Lorenzenら (1996、前出) に記載の常套の GTP-S 結合アッセイは、濾過を利用する方法であり、したがって分離工程が必要である；本発明者らはこの方法を修飾して、半自動および均一フォーマットで用いることができるよう SPA フォーマットとして行った。SPA アッセイにおいて、膜をコムギ胚芽凝集素 (WGA) SPA ビーズによって、WGA と膜表面の橙タンパク質の糖残基の特異的相互作用を介して捕捉した。受容体刺激によって、 $[^{35}S]$ -GTP-S は G タンパク質のアルファサブユニットと特異的に結合し、したがって  $[^{35}S]$ -GTP-S を SPA ビーズと近接させる。 $[^{35}S]$ -GTP-S 由来の放射粒子は、ビーズにおいて発光を励起し、光を生じる。溶液中の遊離  $[^{35}S]$ -GTP-S は SPA ビーズに近接せず、したがって発光を活性化させず、したがって光を生じない。

10

#### 【0053】

##### 方法

###### 材料

20

- CHO アデノシン A3 細胞
- N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸 (HEPES) (Invitrogen, Cat# 15630-056)
- BSA (本質的に脂肪酸を含まない) (Sigma, Cat# A-6003)
- トリス (BDH Biochemicals, Cat# 443864E)
- エチレンジアミン-テトラ-酢酸 (EDTA) (Sigma, Cat# E-5391)
- MgCl<sub>2</sub> (無水) (Sigma, Cat# M-8266)
- GDP (ナトリウム塩) (Sigma, Cat# G-7127)
- GTP-S (テトラリチウム塩) (Sigma, Cat# G-8634)
- $[^{35}S]$ -GTP-S (Amersham SJ1320, 1  $\mu$ Ci /  $\mu$ L)
- WGA SPA ビーズ (Amersham International, Cat# SPQ0031)
- ポリプロピレン 96 ウェルプレート (Greiner, Cat# 650201)
- 白色非結合表面 96 ウェル Optiplate: Packard Cat# 6005190
- TopSeal - (Canberra Packard counter Cat# 6005185)

30

#### 【0054】

##### $A_3$ 膜製造

###### バッファー

- バッファー A 10 mM HEPES、0.9% NaCl、0.2% EDTA、pH 7.4
- バッファー B 10 mM HEPES、10 mM EDTA、pH 7.4
- バッファー C 10 mM HEPES、0.1 mM EDTA、pH 7.4
- $A_3$  培養培地: Glutamax (Cat# 31980-022、Invitrogen)、50mL FCS (熱不活性化) (Cat# 10108-157、Invitrogen)、5mL HEPES (1 M) (Cat# 15630-056、Invitrogen) を含む Iscoves Modified DMEM 500 mL

40

#### 【0055】

##### 製造プロトコル

- $A_3$  CHO 細胞をローラーボトル中で、95% コンフルエントに達するまで 37% CO<sub>2</sub> で培養した。
- 氷冷バッファー A (リフティングバッファー) 40 mL を加え、ローラーボトルをインキュベーターに 10 分間戻した。

50

- 細胞をボトル表面から、滅菌搔器を用いて取得し、氷上の 50 mL Falcon チューブに移した。
- ローラー表面をバッファー A 10 mL で洗浄した。これを Falcon チューブに移し、これを 500 g で 5 分間、4 で遠心分離した。
- 上清を除去し、氷冷バッファー B (溶解バッファー) 25 mL をペレットに加えた。

## 【0056】

- ペレットを氷上で、ポリトロン (4 バースト 5 秒、各バースト間で 20 秒間隔) を用いてホモジナイズした。
- ホモジナイズした後、チューブを 39,000 × g、25 分間、4 で、Beckman Avanti J-251 Ultracentrifuge を用いて遠心分離した。  
10
- 上清を除去し、氷冷バッファー C (凍結バッファー) 20 mL をチューブに加えた。
- ペレットを再度、氷上でポリトロンを用いてホモジナイズし、39,000 g、25 分間、4 で、Beckman Avanti J-251 Ultracentrifuge で遠心分離した。
- 上清を除去し、ペレットを氷冷バッファー 1 mL 中に再懸濁した。
- タンパク質定量を、ウシ血清アルブミンを標準として用いて Bradford Protein Micro-アッセイ (BioRad (登録商標)) で測定した。
- 膜濃度を調節し、バッファー C を用いて必要に応じて等分し、スナップ凍結させて -80 で貯蔵した。

## 【0057】

## ビーズ貯蔵バッファー

- 50 mM トリス - HCl (7.88 mg / mL)、pH 7.4。
- 溶液を 4 で貯蔵した。

## 【0058】

## アッセイバッファー

- 20 mM HEPES (4.766 g / L)
- 10 mM MgCl<sub>2</sub> (2.033 g / L)
- 100 mM NaCl (5.844 g / L)
- 1 mM EDTA (0.452 g / L)
- pH 7.4
- % BSA (1 g / L)

## 【0059】

WGA PVT SPA ビーズをアッセイバッファー中 250 mg / mL として、4 で最大 1 週間貯蔵した。

[<sup>35</sup>S]-GTP S 原液の [<sup>35</sup>S]-GTP S - 濃度を、下記方法で当日に測定した：

## 【数2】

$$[\text{<sup>35</sup>S}]\text{-GTP S のモル濃度} (\mu\text{M}) = \frac{\text{放射活性濃度} (\text{mCi/mL})}{\text{原液の特異的活性} (\text{Ci/mmol})} \times 1000$$

## 【0060】

実施例：5 日目の活性は 0.961 μCi / μL であるから (Amersham カタログの後ろに添付の [<sup>35</sup>S] の放射活性減衰の表から入手、参照 = 1 μCi / μL)、したがって特異的活性 1082 Ci / mmol を有する [<sup>35</sup>S]-GTP S のバッチについて：モル濃度 (mCi / mmol) は

## 【数3】

$$\frac{0.961 \times 1000}{1082} = 0.888 \mu\text{M}$$

である。

10

20

30

40

50

## 【0061】

## アッセイプロトコル

アッセイを最終体積 250 μL / ウェルで、白色非結合表面 96 ウェルOptiplateで行った。アッセイ成分を下記の通り加えた：

- ・ アッセイバッファー 25 μL を 96 ウェルOptiplateの全ウェルに加えた。
- ・ 10 μM GDP 25 μL を各ウェルに加えた。
- ・ A1 から D1、および E1 2 から H1 2 の各ウェルに 10 % DMSO / アッセイバッファー 25 μL を加えた - 基本的応答を測定する対照。
- ・ ウェル E1 から H1 および A1 2 から D1 2 に、10 % DMSO / アッセイバッファー中 100 nM I - A B - M E C A 25 μL を加えた - 最大刺激を測定するための対照。
- ・ 化合物をBiomek上で、チップを交換しながら希釈し（3回希釈で1回、10 % DMSO / アッセイバッファー中）、25 μL をOptiplateに2連で移した。
- ・ [<sup>35</sup>S] - GTP S を 1.25 nM（上記参照）に希釈し、25 μL を各ウェルに加えて最終アッセイ濃度 0.125 nM [<sup>35</sup>S] - GTP S / ウェルを得た。

## 【0062】

- ・ 膜をアッセイバッファーで 25 μg / mL に希釈した。
- ・ SPA ビーズの原液をアッセイバッファーで希釈して、5 mg / mL の濃度とした。
- ・ プレートに加える直前に（使用の 20 分前以内）、ビーズを膜と 1 : 2 の比で（50 μL ビーズ : 100 μL 膜）混合した。
- ・ ビーズと膜の混合物 150 μL を各ウェルに加えた。
- ・ プレートをTopSealで密封し、室温で 40 ~ 170 分間インキュベートした。
- ・ プレートを 850 × g で 10 分間、室温で遠心分離し（Jouan B4i）、Packard Topcount、プログラム [<sup>35</sup>S - dpm] で 1 分 / ウェルについて速やかに読み込んだ。

## 【0063】

したがって、本発明の薬剤はアデノシン A<sub>3</sub> 受容体の活性化によって介在される状態の処置に有用であり得る。

## 【0064】

例えば、本発明は WO 04 / 045627 に記載のリウマチ性関節炎の処置に使用することができる。

## 【0065】

また、本発明は A<sub>3</sub> アデノシン受容体アゴニスト（A<sub>3</sub> R Ag）の投与によって WO 05 / 063246 に記載の多発性硬化症の症状が緩解されるという驚くべき知見に基づいている。

## 【0066】

本発明は、1つの態様において、ヒト対象における多発性硬化症（MS）の処置方法であって、かかる処置を必要とする個人に有効量の A<sub>3</sub> R Ag を投与することを含む方法に関する。

## 【0067】

「多発性硬化症」（MS）なる用語は、本発明の文脈において、神経を被覆する髓鞘が部分的に失われて様々な病的状態をもたらす CNS の炎症性疾患を意味する。MS には様々なタイプの疾患、例えば再発 / 緩解型（RRMS）、二次進行型（SPMS）、進行性再発型（PRMS）および一次進行型（PPMS）が含まれる。

## 【0068】

「処置」または「神経痛保護」なる用語は、本発明の文脈において、疾患の臨床的症状のあらゆる改善、および / または MS 患者の悪化速度もしくは再発率の減少、ならびに患者の健康のあらゆる改善を意味する。例えば、改善は下記の 1 つ以上によって明らかとなり得る：筋肉弱化の減少、筋肉けいれんの減少、痙攣の減少、バランスの改善および記憶の改善。

## 【0069】

10

20

30

40

50

本発明はまた、アデノシン受容体アゴニストがWO 02/055085に記載の細胞内ウイルス複製を阻害するという知見に基づいている。したがって、本発明によって、細胞内でのウイルス複製を阻害する方法であって、細胞に有効量の少なくとも1種のA<sub>3</sub>RAgを与えることを含む方法を提供する。

## 【0070】

本発明のアゴニストは、アデノシンA<sub>3</sub>受容体の完全または部分アゴニストである。本明細書において使用するとき、アデニル酸シクラーゼ(A<sub>3</sub>)を完全に阻害することができる化合物はアデノシンA<sub>3</sub>受容体の「完全アゴニスト」であり、アデニル酸シクラーゼ(A<sub>3</sub>)を部分的に阻害することができる化合物はアデノシンA<sub>3</sub>受容体の「部分アゴニスト」である。

10

## 【0071】

本発明によってまた、有効量の少なくとも1種のA<sub>3</sub>RAgを含む、細胞内ウイルス複製を阻害するための医薬組成物、ならびにかかる医薬組成物の製造のための前記有効成分(すなわちA<sub>3</sub>RAg)の使用を提供する。

## 【0072】

本発明はとりわけ、これに限定されないが、ヒト細胞におけるHIVウイルスの複製阻害に有用である。

## 【0073】

本発明の方法は、WO 95/02604に記載の通り、インビボ適用に有用であり得る。例えばWO 95/02604に記載の通り、A<sub>3</sub>アデノシン受容体アゴニストはイノシトール-1、4、5-3リン酸(IP3)、ジアシルグリセロール(DAG)およびフリーラジカルの放出、ならびに続くアラキドン酸カスケードに関与するあらゆる疾患状態または状態の処置に有用であり得る。したがって、高血圧、運動高進、高血圧、急性低酸素症、鬱病および不妊症を、上記化合物の1種を即座に、例えば症状の発生または認識の約数分から約1時間以内に投与する本発明の方法によって処置することができる。当該方法はまた、慢性疾患状態および状態、とりわけ上記化合物の1種の慢性予防的または治療的投与によって症状の発生を予防するかまたは回復時間が減少されるであろう状態および疾患状態の処置に有用である。本発明の方法によって慢性的に処置され得る疾患状態および状態の例には、炎症性障害、例えば血管炎症および関節炎、アレルギー、喘息、創傷治癒、卒中、心不全、急性脊髄損傷、急性頭部損傷または外傷、発作、新生児低酸素症(脳性麻痺；予防的処置には胎盤循環血行による慢性曝露が含まれる)、動静脈奇形による慢性低酸素症、および閉塞性脳動脈疾患、興奮毒素に関する重度の神経学的障害、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、および中枢神経系(CNS)の他の疾患、心臓疾患、腎臓疾患および不妊が含まれる。

20

## 【0074】

さらに、上記化合物は基本または全身的血圧を上昇させ、したがってこれらの化合物の投与が悪性低血圧の処置に使用することができるを見出した。例えば、IB-MECAの投与によって、基本または全身的血圧の(例えば、約70mmHgから約90mmHg)の顕著な上昇(例えば約10-30t)が得られる。

30

## 【0075】

かかる化合物はまた、顕著な脳保護剤であることを見出した。上記化合物それ自体を様々な障害、例えば発作、一時的虚血性ショック、卒中、血栓または脳出血に由来する局所的虚血、心停止に由来する広範囲の虚血、外傷、新生児痙攣、乏血性ショック、気管支拡張症に対する処置および/または保護のために、睡眠促進剤として、脱髓性疾患、例えば多発性硬化症の処置薬剤として、および例えば脳出血性傷害、脊髄虚血-再灌流障害、高血糖および関連神経症の神経保護剤として使用することができる。上記化合物、とりわけ例えばIB-MECAはまた、認識向上効果を有しており、従ってかかる効果の誘発によって例えばアルツハイマー病および他の認知症および認識傷害の処置に有用であると示されるであろう障害の処置に有用であり得る。

40

## 【0076】

50

WO 06/011130によると、ヒト対象に  $A_3$  RAg を投与するコトニヨッテ、ショーグレン症候群 (SS) の症状が緩解された。

【0077】

したがって、本発明は1つの態様によって、ヒト対象におけるSSの処置方法であって、かかる処置を必要とする個人に有効量の  $A_3$  RAg を投与することを含む方法を提供する。1つの好ましい態様において、  $A_3$  RAg を局所的に、例えば目または皮膚に投与することができる。他の好ましい態様において、  $A_3$  RAg を経口的に投与する。

【0078】

「SS」なる用語は、本発明の文脈において、免疫細胞が涙および唾液を產生する腺を攻撃および破壊するKCSを引き起こす自己免疫性障害を意味する。本発明の1つの態様において、当該用語は二次的SSと分類される障害を意味する。好ましい態様において、二次的SSはリウマチ性状態からもたらされる。障害の症状には、目、口、皮膚、鼻および膣の乾燥が含まれ、そして腎臓、血管、肺、肝臓、脾臓および脳を含む体の他の臓器に作用し得る。

10

【0079】

本発明の方法は、SSを含むドライアイにおける眼臨床症状および徴候の処置または予防を意図する。SSにおける眼臨床症状には、これらに限定されないが、異物感、火照りおよび痒みが含まれ；そしてSSにおける眼臨床徴候には、これらに限定されないが、フルオレセインおよびローズベンガルによって染色される角膜および結膜浸食 (erosion) 、ならびに涙液膜崩壊時間 (tear film break-up time) が含まれる。

20

【0080】

本発明の薬剤は、WO 01/23399、WO 95/02604、WO 05/063246、WO 02/055085およびWO 06/011130に記載の他の活性薬剤との組合せで使用することができる。

20

【0081】

本発明の薬剤を、あらゆる適当な経路、例えば経口的に、例えば錠剤またはカプセル剤の形態で；非経腸的に、例えば静脈内に；吸入によって、またはWO 01/23399、WO 95/02604、WO 05/063246、WO 02/055085およびWO 06/011130に記載の通りに、投与することができる。

30

【0082】

さらなる局面において本発明はまた、遊離形または薬学的に許容される塩形の式 (I) の化合物を、所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む医薬組成物を提供する。組成物は、上記記載の共治療薬剤、例えば抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤または抗咳剤を含んでいてもよい。かかる組成物を常套の希釈剤または担体、そして製剤分野で既知の技術を用いて製造することができる。したがって、経口投与形態には、錠剤およびカプセル剤が含まれ得る。局所投与製剤は、クリーム、軟膏、ゲルまたは経皮送達システム、例えばパッチの形態を取り得る。吸入組成物は、エアロゾルまたは他の微粉化製剤、または乾燥粉末製剤が含まれ得る。他の製剤はWO 01/23399、WO 95/02604、WO 05/063246、WO 02/055085およびWO 06/011130に記載されている通りである。

40

【0083】

本発明を実施するときに使用される式 (I) の化合物の投与量は、例えば処置する具体的な状態、所望の効果および投与形態に依存して、WO 01/23399、WO 95/02604、WO 05/063246、WO 02/055085およびWO 06/011130に記載の通り当然に変化する。

【0084】

本発明を、下記実施例によって説明する。

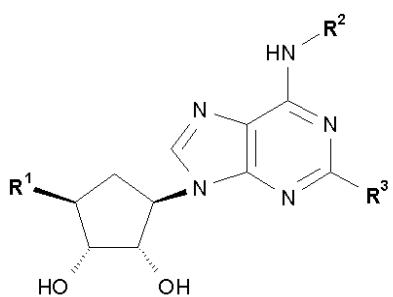
【実施例】

【0085】

実施例 1 - 5

50

式 I  
【化 1 0】



I

10

## 【表 3】

Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1			Cl
2			Cl
3		CH <sub>3</sub>	
4			H
5			H

20

30

40

の化合物。

【0 0 8 6】

実施例 1

50

(1S, 4R)-4-(2,6-ジクロロ-ブリン-9-イル)-シクロペント-2-エノール

2,6-ジクロロブリン(10g、52.90mmol)、(1S, 4R)-シス4-アセトオキシ-2-シクロペンテン-1-オール(10g、70.40mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(3.20g、3.50mmol)およびポリマー支持トリフェニルホスフィン(3mmol/g、11.60g、35.00mmol)をオープン乾燥フラスコにアルゴン雰囲気下で入れる。無水脱酸素THF(80L)を加え、反応混合物をゆっくりと5分間攪拌する。トリエチルアミン(20mL)を加え、反応混合物を50で攪拌する。反応はLCMSによって1時間後に終了を示す。反応混合物を冷却させ、濾過し、溶媒を真空下で除去する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール 25:1)で精製して表題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8.30(s, 1H), 6.40(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.10(m, 1H), MS (ES+) m/e 271 (MH<sup>+</sup>).

#### 【0087】

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

(1S, 4R)-4-(2,6-ジクロロ-ブリン-9-イル)-シクロペント-2-エノール(9.5g、35.05mmol)をオープン乾燥フラスコにアルゴン雰囲気下で入れる。無水THF(200mL)、次に無水ピリジン(5.54g、70.1mmol)を加える。温度が40を超えないようにエチルクロロホルメート(15.21g、140.2mmol)をゆっくりと加え、反応混合物を室温で攪拌する。反応はLCMSによって1時間後に終了を示す。溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロロメタン(200mL)と水(200mL)で分配する。有機層を水(150mL)および塩水(150mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去する。メタノールから結晶化して表題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 6.45(m, 1H), 6.25(m, 1H), 5.75(m, 1H), 5.70(m, 1H), 4.25(q, 2H), 3.20(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.35(t, 3H), MS (ES+) m/e 343 (MH<sup>+</sup>).

#### 【0088】

ジ-Boc-[ (1S, 4R)-4-(2,6-ジクロロ-ブリン-9-イル)-シクロペント-2-エニル] - アミン

炭酸(1S, 4R)-4-(2,6-ジクロロ-ブリン-9-イル)-シクロペント-2-エニルエステルエチルエステル(2.5g、7.29mmol)、ジ-t-ブチルイミノジカルボキシレート(1.74g、8.02mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.33g、0.36mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.29g、1.09mmol)をオープン乾燥フラスコにアルゴン雰囲気下で入れる。無水脱酸素THF(30mL)を加え、反応混合物を室温で攪拌する。反応はLCMSによって3時間後に終了を示す。溶媒を真空下で除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:イソヘキサン 4:1)で精製して表題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8.70(s, 1H), 6.20(m, 1H), 5.85(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.40(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.55(s, 18H), MS (ES+) m/e 470 (MH<sup>+</sup>).

#### 【0089】

(1S, 2R, 3S, 5R)-3-(ジ-t-er-t-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(2,6-ジクロロ-ブリン-9-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール

三塩化ルテニウム3水和物(60mg、0.29mmol)を水(5mL)に、過ヨウ素酸ナトリウム(682mg、3.19mmol)と共に溶解させてルテニウムテトロドキシドの濃赤/橙色水溶液を製造し、(1S, 4R)-1-(ジ-t-er-t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(2,6-ジクロロブリン-9-イル)-シクロペント-2-エ

10

20

30

40

50

ン (1.00 g、2.12 mmol) の酢酸エチル : アセトニトリル 1 : 1 (30 mL) 冷温溶液 (氷 / 水バスで 0 ℃ に) に 1 回で加えた。得られた墨褐色混合物を氷 / 水上で 10 分間攪拌し、メタ重亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 (25 mL) を加えてクエンチし、1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (75 mL) を加えて希釈し、水 (2 × 25 mL) および塩水 (20 mL) で連続的に洗浄し、その後硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、揮発性成分を減圧下で除去して所望の生成物を淡黄色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。

## 【0090】

(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - (ジ - tert - プトキシカルボニルアミノ) - 5 - [2 - クロロ - 6 - (3 - ヨードベンジルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

3 - ヨードベンジルアミン (500 mg、2.15 mmol) およびトリエチルアミン (400 μL、291 mg、2.9 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - (ジ - tert - プトキシカルボニルアミノ) - 5 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (1.07 g、2.12 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を加えた。反応物を周囲温度で 4 日間攪拌し、その後揮発性成分を減圧下で除去した。粗残渣からフラッシュカラムクロマトグラフィーで、Argonaut Flashmaster Personal 系を用いて所望の生成物を精製した。残渣を最少量のジクロロメタン中で、予めイソヘキサンで飽和した 70 g Varian Megabond Elut Flash Si カートリッジにロードした。イソヘキサン (250 mL)、次に 1 : 1 酢酸エチル : イソヘキサン (1 L) で溶出して生成物を精製し；純粋な分画を合併し、溶媒を減圧下で除去して生成物をベージュ色泡状物として得た (610 mg；収率 41 %)。LC-MS: MH<sup>+</sup> 701.49.

## 【0091】

(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (3 - ヨード - ベンジルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - (ジ - tert - プトキシカルボニルアミノ) - 5 - [2 - クロロ - 6 - (3 - ヨードベンジルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (590 mg、0.84 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ；1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中 4.0 M 塩化水素を加え、淡黄色溶液を周囲温度で 1 時間攪拌したところ、その後反応は LTC で完了を示した。揮発性成分を減圧下で除去して、ベージュ色固体を得た (450 mg、定量的収率)。LC-MS: MH<sup>+</sup> 501.15.

## 【0092】

N - { (1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (3 - ヨードベンジルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル} - アセトアミド

(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (3 - ヨード - ベンジルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (450 mg、0.84 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に、トリエチルアミン (380 μL、275 mg、2.73 mmol) と共に懸濁した。アセチルクロライド (65 μL、72 mg、0.91 mmol) を加え、得られた淡黄色溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。メタノール (5 mL) を加えて残余のアセチルクロライドをクエンチし、全揮発性成分を減圧下で除去して、褐色泡状物を得た。生成物を最初にフラッシュカラムクロマトグラフィーで、Argonaut Flashmaster Personal 系を用いて精製した。褐色泡状物をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、シリカ (3 g) に吸着させた。これを予め酢酸エチルで飽和させた 20 g Isolute Flash Si カートリッジにロードした。生成物を酢酸エチル中 5 % メタノールで溶出させ、精製した生成物を含む分画から減圧下で溶媒を除去して無色固体を得た。メタノールから結晶化して、無色結晶固体を得た (210 mg、収率 46 %)。LC-MS: MH<sup>+</sup> 543.17

## 【0093】

10

20

30

40

50

実施例 2

2 , 6 - ジクロロ - 9 - ( ( 1 R , 4 S ) - 4 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 2 - イル - シクロペント - 2 - エニル ) - 9 H - プリン

炭酸 ( 1 S , 4 R ) - 4 - ( 2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル ) - シクロペント - 2 - エニルエステルエチルエステル ( 1 . 0 g , 2 . 9 1 m m o l ) 無水脱酸素 T H F ( 2 0 m L ) にアルゴン下で溶解させた。トリフェニルホスフィン ( 1 1 5 m g , 0 . 4 4 m m o l , 0 . 1 5 当量 ) 、 [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール ( 2 0 0  $\mu$  L , 2 3 8 m g , 3 . 4 5 m m o l ) および P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> ( 1 3 3 m g , 0 . 1 4 6 m m o l , 5 m o l % ) を連続的に加えた。反応混合物を 5 0 で 2 時間攪拌し、室温に冷却させた後、揮発性成分を減圧下で除去した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで Argonaut

Flashmaster Personal を用いて精製した。残渣をジクロロメタン ( 5 m L ) に再懸濁させた後、予めイソヘキサンで飽和させた 2 5 g Isolute Flash Si カートリッジにロードした。イソヘキサン ( 5 0 0 m L ) 、イソヘキサン : 酢酸エチル 4 : 1 ( 2 5 0 m L ) およびイソヘキサン : 酢酸エチル 1 : 1 ( 7 5 0 m L ) で生成物を溶出させた。溶媒を純粋な生成物を含む分画から減圧下で除去し、生成物を酢酸エチルから再結晶化させてベージュ色固体を得る ( 2 8 0 m g 、収率 3 0 % ) 。 LC-MS M H<sup>+</sup> 321.80

## 【 0 0 9 4 】

( 1 R , 2 S , 3 R , 5 S ) - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル ) - 5 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 2 - イル - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール

2 , 6 - ジクロロ - 9 - ( ( 1 R , 4 S ) - 4 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 2 - イル - シクロペント - 2 - エニル ) - 9 H - プリン ( 1 当量 ) を T H F ( 0 . 1 M ) に、 N - メチルモルホリン - N - オキシド ( 2 当量 ) と共に溶解させた。オスミウムテトロドキシドを 4 % 水溶液 ( 1 0 m o l % ) として加え、反応物を室温で 2 4 時間攪拌し、その後さらに 4 % O s O <sub>4</sub> ( a q ) ( 1 0 m o l % ) を加えてさらに 2 4 時間攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、 0 . 2 M H C l ( a q ) 、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー / 結晶化で精製した。

## 【 0 0 9 5 】

( 1 R , 2 S , 3 R , 5 S ) - 3 - [ 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ヨード - ベンジルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 2 - イル - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール

3 - ヨードベンジルアミン ( 1 当量 ) およびトリエチルアミン ( 1 . 1 当量 ) をジクロロメタン ( 3 - ヨードベンジルアミンについて ~ 0 . 4 M に ) に溶解させ、 ( 1 R , 2 S , 3 R , 5 S ) - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロプリン - 9 - イル ) - 5 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 2 - イル - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオールのジクロロメタン ( 1 当量 ; 0 . 1 M ) 溶液に加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、揮発性成分を減圧下で除去した。所望の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー / 結晶化で精製した。

## 【 0 0 9 6 】

実施例 3

( 1 S , 4 R ) - 4 - ( 6 - クロロ - 2 - ヨード - プリン - 9 - イル ) - シクロペント - 2 - エノール

6 - クロロ - 2 - ヨード - プリン ( Taddei et al. , Org Biomol Chem , Vol. 2 , pp. 66 5-670 ( 2004 ) 参照 ; 1 当量 ) 、 ( 1 S , 4 R ) - シス - 4 - アセトオキシ - シクロペント - 2 - エノール ( 1 . 3 3 当量 ) およびポリマー結合性トリフェニルホスフィン ( 0 . 6 6 当量 ) を混合し、真空下、室温で 2 4 時間置いた。新たに蒸留した、脱酸素 T H F ( ( 1 S , 4 R ) - シス - 4 - アセトオキシ - シクロペント - 2 - エノールについて 1 . 0 M ) 、次に P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> ( 5 m o l % ) を加えた。混合物を 1 5 分間室温で攪拌した後、トリエチルアミン ( 水酸化カリウムで乾燥させた ) を加えた ( 3 当量 ) 。反応混合物を 1 時間 5 0 で攪拌し、室温に冷却させ、濾過した。揮発性成分を減圧下で除去し、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー / 結晶化で精製した。

## 【0097】

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

ピリジン(3当量)を(1S, 4R)-4-(6-クロロ-2-ヨード-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エノール(1当量)の無水THF 0.2M溶液に加えた。反応温度が40℃を超えないようにエチルクロロホルムート(4当量)をゆっくりと加えた。添加を終えた後、反応物を室温で、完了まで攪拌した。沈殿を濾過で除去し、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン中に取り、0.1M 塩酸、水(×2)および塩水で連続的に洗浄し、その後硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、溶媒を減圧下で除去した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製して所望の生成物を得た。

10

## 【0098】

アセチル-[ (1S, 4R)-4-(6-クロロ-2-ヨード-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

炭酸(1S, 4R)-4-(6-クロロ-2-ヨード-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エニルエステルエチルエステル(1当量)、アセチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(Tanaka et al., Chem Pharm Bull, Vol. 36, No. 8, pp. 3215-3129(1988)参照; 1.15当量)およびトリフェニルホスフィン(0.15当量)をオープン乾燥フラスコ内でアルゴン雰囲気下で混合した。無水脱酸素THF(炭酸(1S, 4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エニルエステルエチルエステルについて0.3Mに)、次にPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(5mol%)を加えた。反応混合物を50℃で1時間攪拌し、室温に冷却させ、その後揮発性成分を減圧下で除去して生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製した。

20

## 【0099】

アセチル-[ (1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-クロロ-2-ヨード-プリン-9-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

アセチル-[ (1S, 4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1当量)、メタンスルホンアミド(1当量)およびAD-mix-(1.5g/mmol 基質)をtert-ブタノール:水 1:1(アセチル-[ (1S, 4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルについて0.1Mに)中で混合した。オスミウムテトロドキシド(5mol%、4%水溶液として)を加え、反応混合物を激しく一晩攪拌した。完了後、反応物を酢酸エチルと水で分配し、有機相を新鮮な水(×2)および塩水で連続的に洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、揮発性成分を減圧下で除去して所望の生成物を得た。

30

## 【0100】

アセチル-[ (1S, 2R, 3S, 4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-(2-ヨード-6-メチルアミノ-プリン-9-イル)-シクロペンチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

40

アセチル-[ (1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-クロロ-2-ヨード-プリン-9-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを大過剰の液体メチルアミンに-20℃で加え、30分間攪拌し、室温に温めた。所望の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製した。

## 【0101】

N-[ (1S, 2R, 3S, 4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-(2-ヨード-6-メチルアミノ-プリン-9-イル)-シクロペンチル]-アセトアミド

アセチル-[ (1S, 2R, 3S, 4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-(2-ヨード-6-メチルアミノ-プリン-9-イル)-シクロペンチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルをジクロロメタン(~0.1M)に溶解させ、氷/水で0℃に冷却した。

50

十分なトリフルオロ酢酸を加えて20%溶液を得て、反応物を氷上で完了まで攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製した。

【0102】

N-[ (1S, 2R, 3S, 4R)-4-(2-ヘキシ-1-イニル-6-メチルアミノ-プリン-9-イル)-2, 3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-アセトアミド N-[ (1S, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-ヨード-6-メチルアミノ-プリン-9-イル)-シクロペンチル]-アセトアミド (1当量) の無水 DMC とトリエチルアミンの7:2混合物 0.05M 溶液を製造した。これにヨウ化銅 (I) (1当量) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロライド (2mol%)、次に1-ヘキシン (6当量) を加えた。得られた混合物を室温で完了まで攪拌し、揮発性成分を減圧下で除去した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製した。

【0103】

実施例4

(1S, 4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エノール 6-クロロプリン (1当量)、(1S, 4R)-シス-4-アセトオキシ-シクロペント-2-エノール (1.33当量) およびポリマー結合性トリフェニルホスフィン (0.66当量) を混合し、真空下、室温で24時間置いた。新たに蒸留した脱酸素THF ((1S, 4R)-シス-4-アセトオキシ-シクロペント-2-エノールについて1.0Mに)、次にPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5mol%) を加えた。混合物を15分間室温で攪拌し、その後トリエチルアミン (水酸化カリウムで乾燥) を加えた (3当量)。反応混合物を1時間50で攪拌し、室温に冷却させ、濾過した。揮発性成分を減圧下で除去し、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製した。

【0104】

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

ピリジン (3当量) を (1S, 4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エノール (1当量) の無水THF 0.2M 溶液に加えた。反応温度が40を超えないようにエチルクロロホルムート (4当量) をゆっくりと加えた。添加終了後、反応物を室温で完了まで攪拌した。沈殿を濾過で除去し、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタン中に取り、0.1M 塩酸、水 (×2) および塩水で連続的に洗浄し、その後硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、溶媒を減圧下で除去した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製して所望の生成物を得た。

【0105】

アセチル-[ (1S, 4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

炭酸 (1S, 4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エニルエステルエチルエステル (1当量)、アセチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル (Taddei et al., Org Biomol Chem, Vol. 2, pp. 665-670 (2004) 参照; 1.15当量) およびトリフェニルホスフィン (0.15当量) をオーブン乾燥フラスコ内でアルゴン雰囲気下で混合した。無水脱酸素THF ((1S, 4R)-シス-4-アセトオキシ-シクロペント-2-エノールについて0.3Mに)、次にPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5mol%) を加えた。反応混合物を1時間50で攪拌し、室温に冷却させ、その後揮発性成分を減圧下で除去し、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製した。

【0106】

アセチル-[ (1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-2, 3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル  
アセチル-[ (1S, 4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル (1当量)、メタンスルホンア

10

20

30

40

50

ミド(1当量)およびA D - m i x - (1.5 g / mmol 基質)をtert-ブタノール:水 1:1(アセチル-[ (1S,4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エニル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルについて0.1Mに)中で混合した。オスミウムテトロドキシド(5mol%、4%水溶液として)を加え、反応混合物を激しく一晩攪拌した。完了後、反応物を酢酸エチルと水で分配し；有機相を新鮮な水(×2)および塩水で連続的に洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、揮発性成分を減圧下で除去して、所望の生成物を得た。

【0107】

アセチル-{(1S,2R,3S,4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[6-(3-ヨード-ベンジルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペンチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

3-ヨードベンジルアミン(1当量)およびトリエチルアミン(1.1当量)をジクロロメタン(3-ヨードベンジルアミンについて~0.4Mに)に溶解させ、アセチル-[ (1S,2R,3S,4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルのジクロロメタン(1当量；0.1M)溶液に加えた。反応物を加熱しながら一晩攪拌した後、揮発性成分を減圧下で除去した。所望の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製した。

【0108】

N-{(1S,2R,3S,4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[6-(3-ヨード-ベンジルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペンチル}-アセトアミド

アセチル-{(1S,2R,3S,4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[6-(3-ヨード-ベンジルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペンチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルをジクロロメタン(~0.1M)に溶解させ、氷/水で0に冷却した。十分なトリフルオロ酢酸を加えて20%溶液を得て、反応物を氷上で完了まで攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製した。

【0109】

実施例5

アセチル-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[5-クロロ-2-(3-メチル-イソキサゾール-5-イルメトキシ)-ベンジルアミノ]-プリン-9-イル]-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

5-クロロ-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イルメトキシ)ベンジルアミン(DeNinno, et al., J Med Chem, Vol. 46, pp. 353-355 (2003)参照、補助物質；1当量)およびトリエチルアミン(1.1当量)をジクロロメタンに溶解させ(3-ヨードベンジルアミンについて~0.4M)、アセチル-[ (1S,2R,3S,4R)-4-(6-クロロ-プリン-9-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルのジクロロメタン(1当量；0.1M)溶液に加えた。反応物を加熱しながら一晩攪拌し、その後揮発性成分を減圧下で除去した。所望の生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製した。

【0110】

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[5-クロロ-2-(3-メチル-イソキサゾール-5-イルメトキシ)-ベンジルアミノ]-プリン-9-イル]-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル}-アセトアミド

アセチル-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[5-クロロ-2-(3-メチル-イソキサゾール-5-イルメトキシ)-ベンジルアミノ]-プリン-9-イル]-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルをジクロロメタン(~0.1M)に溶解させ、氷/水で0に冷却した。十分なトリフルオロ酢酸を加えて20%溶液を得て、反応物を氷上で完了まで攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー/結晶化で精製した。

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2007/053847
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/08 C07D473/00 A61K31/52		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/011130 A (CAN FITE BIOPHARMA LTD [IL]; FISHMAN PNINA [IL]; LORBER ILANA [IL]; CO) 2 February 2006 (2006-02-02) cited in the application the whole document	1-9
A	WO 02/055085 A (CAN FITE BIOPHARMA LTD [IL]; FISHMAN PNINA [IL]; KHALILI KAMEL [US]) 18 July 2002 (2002-07-18) cited in the application the whole document	1-9
A	WO 2005/063246 A (CAN FITE BIOPHARMA LTD [IL]; FISHMAN PNINA [IL]; BAR YEHUDA SARA [IL];) 14 July 2005 (2005-07-14) cited in the application the whole document	1-9
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual compilation of the International search	Date of mailing of the International search report	
12 July 2007	25/07/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Nikolai, Joachim	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2007/053847
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/074925 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FAIRHURST ROBIN ALEC [GB]) 20 July 2006 (2006-07-20) examples; claim 1	1-9
P, X	WO 2006/045552 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FAIRHURST ROBIN ALEC [GB]) 4 May 2006 (2006-05-04) examples; claim 1	1-9
A	PIER GIOVANNI BARALDI, ET AL.: EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 15, no. 11, 2005, pages 1507-1519, XP002442299 the whole document	1-9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2007/053847

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2006011130	A	02-02-2006	EP	1778239 A1		02-05-2007
WO 02055085	A	18-07-2002	AT BR CA CN DE DE EP HK JP	292973 T 0206492 A 2434906 A1 1489470 A 60203702 D1 60203702 T2 1365776 A2 1064948 A1 2004517864 T		15-04-2005 10-02-2004 18-07-2002 14-04-2004 19-05-2005 02-03-2006 03-12-2003 13-10-2006 17-06-2004
WO 2005063246	A	14-07-2005	AT CN EP	363907 T 1901915 A 1699459 A1		15-06-2007 24-01-2007 13-09-2006
WO 2006074925	A	20-07-2006	AR	052659 A1		28-03-2007
WO 2006045552	A	04-05-2006	AR AU CA EP	051642 A1 2005298878 A1 2582434 A1 1805181 A1		31-01-2007 04-05-2006 04-05-2006 11-07-2007

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
C 07B 53/00 (2006.01) A 61P 19/02  
C 07B 53/00 G

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ロビン・アレック・フェアハースト

英国アールエイチ12・5エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72) 発明者 ロジャー・ジョン・テイラー

英国アールエイチ12・5エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA96 ZB15  
ZC02  
4H006 AA02 AC81