

(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2010-523497

(P2010-523497A)

(43) 公表日 平成22年7月15日 (2010.7.15)

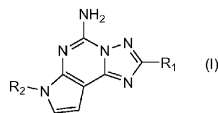
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/14 (2006.01)	C07D 487/14 C S P	4 C 0 5 0
A61K 31/519 (2006.01)	A61K 31/519	4 C 0 7 2
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A61P 25/24 (2006.01)	A61P 25/24	
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 88 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-501235 (P2010-501235)	(71) 出願人	504043015
(86) (22) 出願日	平成20年3月28日 (2008.3.28)		キング・ファーマシューティカルズ・リサーチ・アンド・デベロップメント・インコーポレイティッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年11月24日 (2009.11.24)		アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27513 カリー センターグリーン・ウェイ 4000 センターグリーン 2 スイート 300
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/058544	(74) 代理人	100102668
(87) 国際公開番号	W02008/121748		弁理士 佐伯 憲生
(87) 国際公開日	平成20年10月9日 (2008.10.9)	(72) 発明者	アラン アール モーマン
(31) 優先権主張番号	60/909,106		アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27707 ダラム スキップウィズ・コート 3
(32) 優先日	平成19年3月30日 (2007.3.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	12/056,423		
(32) 優先日	平成20年3月27日 (2008.3.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	12/056,403		
(32) 優先日	平成20年3月27日 (2008.3.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬

(57) 【要約】

【化1】



本発明は、式 (I) の化合物 (式中の、R₁ 及び R₂ は本明細書で定義したような意味を有する) を提供する。式 (I) の化合物はアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬であるので、アデノシン A_{2A} 受容体活性が介在する病気及び疾患の治療のために用いることができる。このような疾患は、これに限定されないが、うつ病、認知機能疾患及びパーキンソン病のような神経変性疾患のような中枢神経系の疾患；アルツハイマー病におけるような老年性認知症又は精神病；及び卒中を包含する。本発明の化合物は、注意欠陥障害 (ADD) 及び注意欠陥多動性障害 (ADHD) のような注意関連障害、錐体外路症候群、例えば緊張異常、静座不能、疑似パーキンソン病及び遅発性ジスキネジア、及び下肢静止不能症候群 (RLS

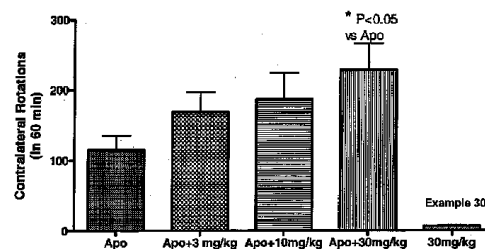
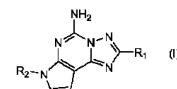


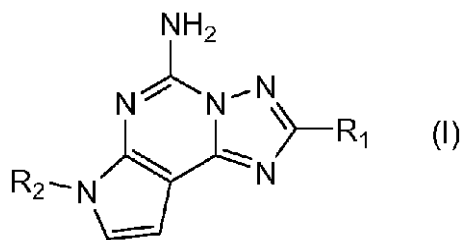
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 0 4 4】



10

[式中の、 R_1 は、置換されていてもよい $C_3 - C_7$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルであり；

R_2 は、 $-(CR_3R_4)_m - Y - (CR_5R_6)_n - Z - Q$

(式中の、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルであり；

m 及び n は、互いに独立して、1 ~ 6 の整数であり；

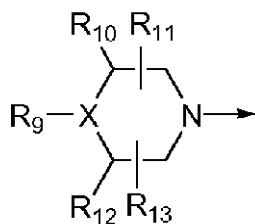
Y は、単結合、 $CH=CH$ 、 $C-C$ 、 O 、 S 、 NR_7 (ここにおいて、 R_7 は水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) であり；

Z は、単結合、 O 、 S 、又は NR_8 (ここにおいて、 R_8 は水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) であり；

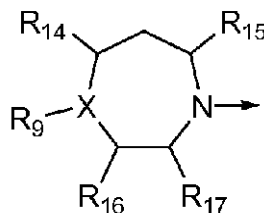
Q は、置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであるか、又は

20

【化 0 4 5】



及び



30

(式中の、 R_9 は、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヘテロシクリル又はアシルであり；

R_{10} 及び R_{11} は、互いに独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 - C_3$ アルキルであるか、又は

40

R_{10} 及び R_{11} が結合したアルキレンは、それらが同じ炭素原子に結合する場合に、それらが結合している炭素原子と共に 3 ~ 7 員のスピロ環状環を形成し；

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及び R_{17} は、互いに独立して、水素又は置換されていてもよい $C_1 - C_3$ アルキルであり；そして

X は、 N 又は CH (Z が単結合である場合)

よりなる群から選ばれる 1 価の基である))

である]：

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R_1 が 5 員又は 6 員のヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的

50

に許容される塩。

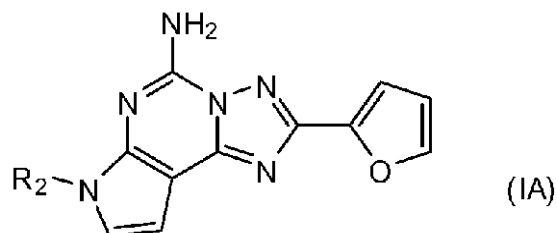
【請求項 3】

R_1 が 2 - フリルである、請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

式：

【化 0 4 6】



10

[式中の、 R_2 は、 $-(CR_3R_4)_m - Y - (CR_5R_6)_n - Z - Q$

(式中の、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、互いに独立して、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

m は、1 又は 2 の整数であり；

n は、1 ~ 4 の整数であり；

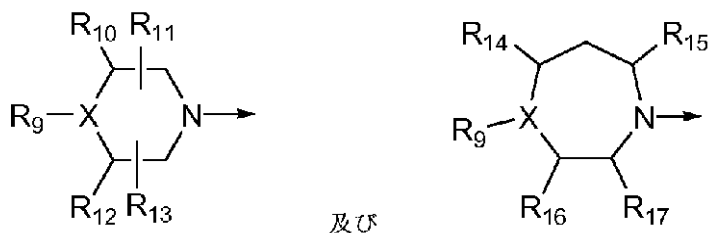
Y は、単結合又は NR_7 (ここにおいて、 R_7 は水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) であり；

20

Z は、単結合、 O 、 S 、又は NR_8 (ここにおいて、 R_8 は水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) であり；

Q は、置換されていてもよい単環式アリールであるか、又は

【化 0 4 7】



30

(式中の、 R_9 は、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよい単環式アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラキル、置換されていてもよいヘテロアラキル又はアシルであり；

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及び R_{17} は、互いに独立して、水素又は置換されていてもよい $C_1 - C_3$ アルキルであり；

X は、 N 又は CH (そのとき Z は単結合である) よりなる群から選ばれる 1 価の基である) である) ；

40

の、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R_2 が、 $-(CR_3R_4)_m - Y - (CR_5R_6)_n - Z - Q$

[式中の、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、互いに独立して、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

m は、1 又は 2 の整数であり；

n は、1 ~ 4 の整数であり；

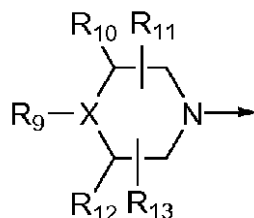
Y は、単結合であり；

Z は、単結合であり；

Q は、式：

50

【化 0 4 8】



(式中の、 R_9 は、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよい単環式アリール、置換されていてもよいヘテロアリール又はアシルであり；

10

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} は、水素であり；

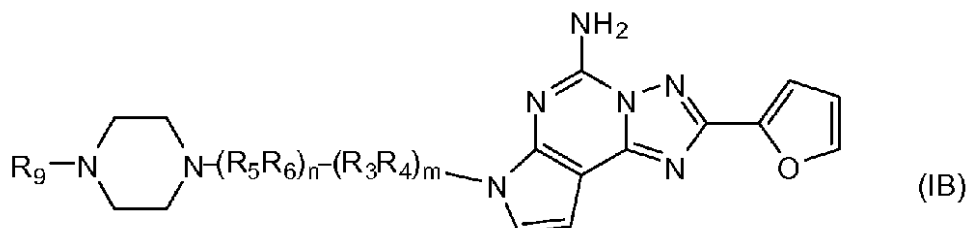
X は N である)

の 1 価の基である]、請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

式：

【化 0 4 9】



20

(式中の、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、水素であり；

m 及び n は、1 であり；

R_9 は、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよい単環式アリール、置換されていてもよいヘテロアリール又はアシルである)：

の請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R_9 が、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい単環式アリールである、請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 8】

R_9 が、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい単環式アロイルである、請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R_9 が、アシルで置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

アシルが、置換されていてもよい単環式アロイル又は置換されていてもよい単環式ヘテロアロイルである、請求項 9 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

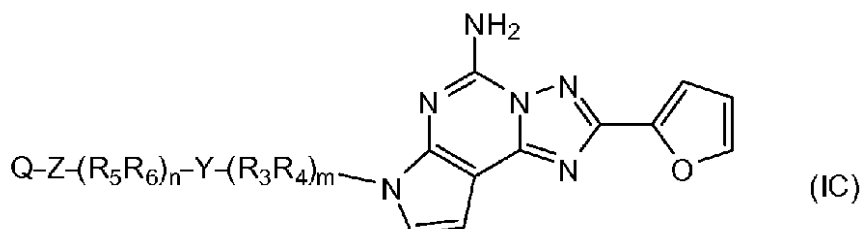
【請求項 11】

アシルが、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい単環式アロイルである、請求項 10 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

式：

【化 0 5 0】



(式中の、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、水素であり；

m は、2 であり；

n は、2 ~ 4 の整数であり；

Y は、 NR_7 (ここで R_7 は水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) であり；

Z は、 NR_8 (ここで R_8 は水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) であり；

Q は、置換されていてもよい単環式アリールである)；

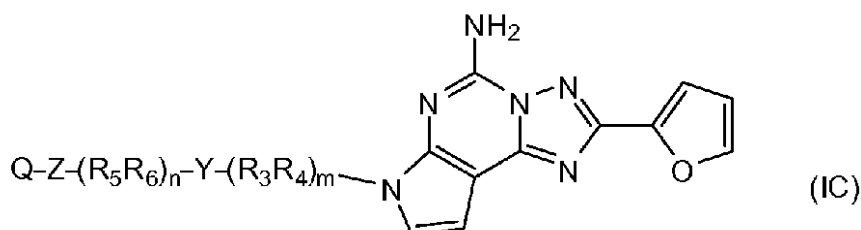
の請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 1 3】

式：

【化 0 5 1】



(式中の、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、水素であり；

m は、1 であり；

n は、1 ~ 4 の整数であり；

Y は、単結合であり；

Z は、 O 、 S 又は NR_8 (ここで R_8 は水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) であり；

Q は、置換されていてもよい単環式アリールである)；

の請求項 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 1 4】

Q が、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい単環式アリールである、請求項 1 2 又は 1 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

7 - (2 - (4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン；

7 - (2 - (4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン；

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - ((3 - メチルベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

7 - (2 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェネチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン；

7 - (2 - (4 - (3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) プロピル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]

40

50

] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e]
 [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン -
 1 - イル) (2 , 4 - ジフルオロフェニル) メタノン ;
 1 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 -
 e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジ
 ン - 1 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) エタノン ;
 1 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 -
 e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジ
 ン - 1 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - オン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル)
 エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリ
 アゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) -
 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1
 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) -
 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 -
 アミン ;
 7 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニルチオ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル)
 - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5
 - アミン ;
 7 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル
) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン -
 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル)
 - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1
 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (3 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) -
 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1
 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル)
 - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5
 - アミン
 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) エ
 チル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジ
 ン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - シクロペンチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2
 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミ
 ジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - シクロヘキシルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2
 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミ
 ジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - シクロヘプチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2
 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミ
 ジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - シクロオクチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2
 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミ
 ジン - 5 - アミン ;
 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) エチル

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジメチルフエニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

7 - (2 - (4 - (3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (4 - ニトロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (4 - イソプロピオフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

7 - (2 - (4 - (4 - ブチルフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

7 - (2 - (4 - (4 - t - ブチルフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

7 - (2 - (4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (2 - (メチルチオ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (3 - (メチルチオ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (ピリジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

7 - (2 - (4 - (ベンゾ[d]イソチアゾル - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン;

7 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3, 2 - e]

10

20

30

40

50

[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

メチル 5 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

7 - (2 - (4 - (1 H - インドル - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

5 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - ニトロチオフエン - 2 - スルホンアミド ;

7 - (2 - (4 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキシオル - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - ((3 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

5 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 1 , 3 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - (1 H , 3 H) - ジオン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (3 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (1 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ブチニル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (3 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

N¹ - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N⁴ - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ブタン - 1 , 4 - ジアミン ;

N¹ - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N² - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N² - エチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ;

N¹ - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N² - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ - エチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ;

N¹ - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e]

10

20

30

40

50

[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N³ - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ - メチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン ;
 N¹ - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N⁴ - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ - メチルブタン - 1 , 4 - ジアミン ;
 N¹ - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N² - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ , N² - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル - 2 - フェニル - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ペンチル - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 (E) - 7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ブテニル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 (Z) - 7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ブテニル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (チオフェン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 2 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 2 - (5 - アミノ - 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル) フェノール ; 及び
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

10

20

30

40

50

よりなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物の治療有効量又はその薬学的に許容される塩を、治療を必要とする哺乳動物に投与することを含んでなる、 A_{2A} 受容体活性が介在する哺乳動物の疾患を治療する方法。

【請求項 17】

疾患が、うつ病、認知疾患、及び神経変性疾患よりなる群から選ばれる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

疾患が、パーキンソン病、老人性認知症、器質因性精神障害、注意欠陥障害、錐体外路症候群、緊張異常、下肢静止不能症候群、睡眠時周期的脚運動、肝硬変、線維症及び脂肪肝、皮膚線維症、及び常習行為よりなる群から選ばれる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

疾患がパーキンソン病である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

疾患が肝硬変である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物の治療有効量を 1 つ又はそれ以上の薬学的に許容される担体と共に含有している、医薬組成物。

【請求項 22】

A_{2A} 受容体活性が介在する疾患の治療のための、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

疾患が、うつ病、認知疾患、及び神経変性疾患よりなる群から選ばれる、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

疾患が、パーキンソン病、老人性認知症、器質因性精神障害、注意欠陥障害、錐体外路症候群、緊張異常、下肢静止不能症候群、睡眠時周期的脚運動、肝硬変、線維症及び脂肪肝、皮膚線維症、及び常習行為よりなる群から選ばれる、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

疾患がパーキンソン病である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

疾患が肝硬変である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

薬剤として使用するための、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

A_{2A} 受容体活性が介在する疾患の治療用の薬剤を製造するための、請求項 21 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 29】

A_{2A} 受容体活性が介在する疾患の治療用の医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 30】

疾患が、うつ病、認知疾患、及び神経変性疾患よりなる群から選ばれる、請求項 28 又は 29 に記載の使用。

【請求項 31】

疾患が、パーキンソン病、老人性認知症、器質因性精神障害、注意欠陥障害、錐体外路症候群、緊張異常、下肢静止不能症候群、睡眠時周期的脚運動、肝硬変、線維症及び脂肪肝、皮膚線維症、及び常習行為よりなる群から選ばれる、請求項 28 又は 29 に記載の使用。

【請求項 32】

10

20

30

40

50

疾患がパーキンソン病である、請求項 28 又は 29 に記載の使用。

【請求項 33】

疾患が肝硬変である、請求項 28 又は 29 に記載の使用。

【請求項 34】

薬剤として使用するための、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規なトリアゾロピリミジン誘導体、それを含有する医薬組成物、及びそのような化合物を使用する、アデノシン A_{2A} 受容体活性が介在する病気及び疾患を治療する方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

アデノシンは、多数の生理的機能の内因性調節剤であることが知られている。心臓血管系レベルでは、アデノシンは強力な血管拡張剤及び強心降圧剤である。中枢神経系においては、アデノシンは鎮静、抗不安及び抗てんかん効果を誘導する。呼吸器系においては、アデノシンは気管支収縮作用を誘発する。腎臓レベルでは、これは二相性の作用を発揮し、低濃度では血管収縮を、そして高用量では血管拡張を誘発する。アデノシンは脂肪細胞に対しては脂肪分解阻害剤として、血小板に対しては抗凝集剤として作用する。

【0003】

20

アデノシンの作用は、Gタンパク質と関連する受容体のファミリーに属する異なった膜特異的受容体との相互作用によって介在される。生化学及び薬理学の研究は、分子生物学の発展を伴って、少なくとも4つのアデノシン受容体のサブタイプ、すなわち、アデノシン A₁、A_{2A}、A_{2B} 及び A₃ 受容体の同定を可能にした。これらのうち A₁ 及び A_{2B} 受容体は高親和性で、A_{2B} 及び A₃ 受容体は低親和性である。A₁ 及び A₃ 受容体は酵素アデニル酸シクラーゼを阻害するのに対して、A_{2A} 及び A_{2B} 受容体は同じ酵素の活性を促進する。A₁、A_{2A}、A_{2B} 及び A₃ 受容体の拮抗薬として相互作用できるアデノシンの類縁体が同定されている。

【0004】

A_{2A} 受容体に対する選択的拮抗薬は、副作用が少ないので薬学的に関心の的になっている。中枢神経系において、A_{2A} 拮抗薬は抗鬱特性を有して、認知機能を刺激することができる。更に、A_{2A} 受容体は、動作の制御において重要であることが知られている、脳幹神経節の中に高濃度で存在している。従って、A_{2A} 拮抗薬は、パーキンソン病のような神経変性疾患、アルツハイマー病におけるような老年性認知症、精神病及び卒中による運動障害を改善することができる。更に、A_{2A} 拮抗薬は、WO 02 / 055083 号公報、WO 05 / 044245 号公報及び WO 06 / 132275 号公報に開示されているように、注意欠陥障害 (ADD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD) のような注意関連障害、錐体外路症候群、例えば、緊張異常、静座不能、疑似パーキンソン病及び遅発性ジスキネジア、及び下肢静止不能症候群 (RLS) 及び睡眠時周期的脚運動 (PLMS) のような異常運動の疾患の治療に用いることができる。米国特許出願公開第 2007 / 07033 号公報は、筋萎縮性側索硬化症の治療に有用な薬剤としてアデノシン A_{2A} 拮抗薬を開示している。WO 01 / 058241 号公報は、アデノシン A_{2A} 拮抗薬を用いる、肝硬変、及び線維症及び脂肪肝の治療を開示している。WO 06 / 009698 号公報は、常習行為の軽減に有用であるとしてアデノシン A_{2A} 拮抗薬を記載している。近年、Chan et al. が強皮症のような疾患における皮膚線維症の治療及び予防にアデノシン A_{2A} 拮抗薬を使用できることを明らかにした (Arthritis & Rheumatism, 54(8), 2632-2642, 2006)。

30

40

【0005】

例えば、WO 95 / 01356 号公報、米国特許第 5,565,460 号公報、WO 97 / 05138 号公報、WO 98 / 52568 号公報、WO 01 / 92264 号公報、W

50

003/032996号公報、及びWO05/103055号公報に記載されているように、幾つかのトリアゾロピリミジン誘導体がアデノシンA_{2A}拮抗薬として既に開示されている。

【発明の概要】

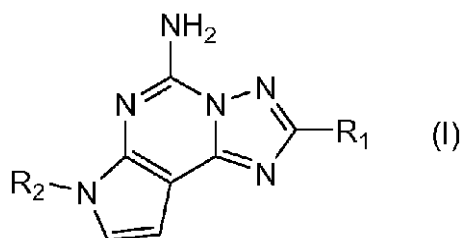
【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は式(I)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0007】

【化001】



10

【0008】

式中の、R₁は、置換されていてもよいC₃-C₇シクロアルキル、置換されていてもよいC₆-C₁₀アリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルである。

20

R₂は、-(CR₃R₄)_m-Y-(CR₅R₆)_n-Z-Qである。

ここにおいて、R₃、R₄、R₅及びR₆は、互いに独立して、水素、C₁-C₆アルキル又はC₃-C₁₂シクロアルキルである。

m及びnは、互いに独立して、1~6の整数である。

Yは、単結合、CH=CH、C=C、O、S、NR₇(ここにおいて、R₇は水素又はC₁-C₄アルキル)である。

Zは、単結合、O、S、又はNR₈(ここにおいて、R₈は水素又はC₁-C₄アルキル)である。

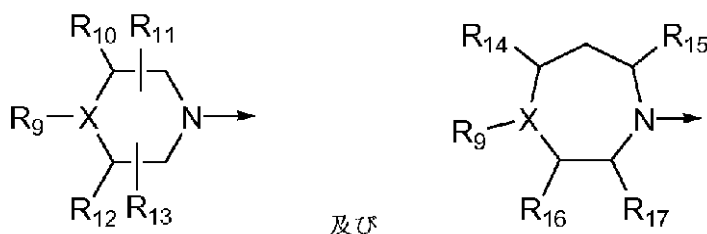
Qは、置換されていてもよいC₆-C₁₀アリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであるか、又は

30

Qは、

【0009】

【化002】



40

【0010】

よりなる群から選ばれる1価の基である。

ここにおいて、R₉は、置換されていてもよいC₁-C₆アルキル、置換されていてもよいC₃-C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₆-C₁₀アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヘテロシクリル又はアシルである。

R₁₀及びR₁₁は、互いに独立して、水素、置換されていてもよいC₁-C₃アルキルであるか、又は

50

R_{10} 及び R_{11} が結合したアルキレンは、それらが同じ炭素原子に結合する場合に、それらが結合している炭素原子と共に 3 ~ 7 員のスピロ環状環を形成する。

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及び R_{17} は、互いに独立して、水素又は置換されていてもよい $C_1 - C_3$ アルキルである。

X は、N 又は CH (Z が単結合である場合) である。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の化合物はアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬であるので、アデノシン A_{2A} 受容体活性が介在する病気又は疾患の治療のために用いることができる。このような疾患は、これに限定されないが、うつ病、認識機能疾患、及びパーキンソン病のような神経変性疾患のような中枢神経系の疾患、アルツハイマー病におけるような老年性認知症、精神病及び卒中を包含する。本発明の化合物は、注意欠陥障害 (ADD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD) のような注意関連障害、錐体外路症候群、例えば、緊張異常、静座不能、疑似パーキンソン病及び遅発性ジスキネジー、及び下肢静止不能症候群 (RLS) 及び睡眠時周期的脚運動 (PLMS) のような異常動作の疾患；肝硬変、及び線維症及び脂肪肝；強皮症のような疾患における皮膚線維症の治療；及び常習行為の軽減にも用いることができる。特に、本発明の化合物はパーキンソン病のような神経変性疾患による運動機能障害を改善するために用いることができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0012】

20

【図1】図1は、塩酸アポモルフィンの 0.02 mg / kg 用量を腹腔内投与し、次いで実施例 30 の化合物をそれぞれ 3、10、及び 30 mg 投与した、6-OHDA 欠損ラットにおける回転応答に対する実施例 30 の化合物の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

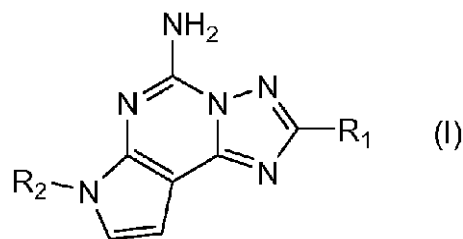
(発明の詳細な説明)

上記のように、本発明は式 (I) の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩；又はアデノシン A_{2A} 受容体活性が介在する病気又は疾患を治療するための、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含有している医薬組成物を提供する。

30

【0014】

【化003】



【0015】

40

式中の、 R_1 は、置換されていてもよい $C_3 - C_7$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロシクリルである。

R_2 は、 $-(CR_3R_4)_m - Y - (CR_5R_6)_n - Z - Q$ である。

ここにおいて、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルである。

m 及び n は、互いに独立して、1 ~ 6 の整数である。

Y は、単結合、 $CH=CH$ 、C、C、O、S、 NR_7 (ここにおいて、 R_7 は水素又は $C_1 - C_4$ アルキルである) である。

Z は、単結合、O、S、又は NR_8 (ここにおいて、 R_8 は水素又は $C_1 - C_4$ アルキ

50

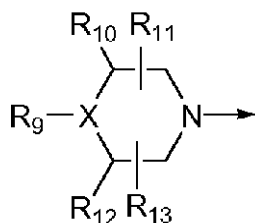
ルである)である。

Qは、置換されていてもよいC₆ - C₁₀ アリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであるか、又は

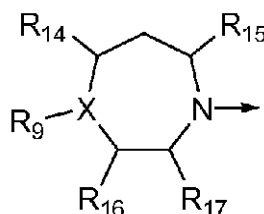
Qは、

【0016】

【化004】



及び



10

【0017】

よりなる群から選ばれる1個の基である。

ここにおいて、R₉は、置換されていてもよいC₁ - C₆ アルキル、置換されていてもよいC₃ - C₁₂ シクロアルキル、置換されていてもよいC₆ - C₁₀ アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヘテロシクリル又はアシルである。

20

R₁₀ 及び R₁₁ は、互いに独立して、水素、置換されていてもよいC₁ - C₃ アルキルであるか、又は

R₁₀ 及び R₁₁ が結合したアルキレンは、それらが同じ炭素原子に結合する場合に、それらが結合している炭素原子と共に3～7員のスピロ環状環を形成する。

R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及び R₁₇ は、互いに独立して、水素又は置換されていてもよいC₁ - C₃ アルキルである。

Xは、N又はCH(Zが単結合である場合)である。

【0018】

以下に列挙したものは、本発明の化合物を記載するために用いられる各種用語の定義である。これらの定義は、これらが個々にそれとも大きな基の一部として、例えばある特定の基の結合点はその基内の特定の原子に限定されていて、その結合点が特定の原子に矢印によって規定されているように、限定されている以外では、これらの定義は明細書全体に用いられるように用語に適用される。

30

【0019】

用語「置換されていてもよいアルキル」は、非置換又は置換アルキル基、すなわち、1～20個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1～7個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を示す。典型的な非置換アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチルなどを包含する。置換アルキル基は、これに限定されないが、1個又はそれ以上の、好ましくは1～3個の次の置換基：ハロ、ヒドロキシ、アルカノイル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルカノイルオキシ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオン、スルフィニル、スルホニル、スルファモイル、カルバモイル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アリール、アリールオキシ、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、グアニジノ、置換されていてもよいアミノ、ヘテロシクリル(イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルを包含する)など：で置換されているアルキル基を包含する。

40

【0020】

用語「低級アルキル」は、1～6個、好ましくは1～4個の炭素原子を有する上記のようなアルキル基を示す。

50

【 0 0 2 1 】

用語「アルケニル」は、少なくとも 2 個の炭素原子を有して、更に結合点に炭素 - 炭素 2 重結合を含む上記アルキル基の何れかを示す。2 ~ 4 個の炭素原子を有する基が好ましい。

【 0 0 2 2 】

用語「アルケニル」は、少なくとも 2 個の炭素原子を有して、更に結合点に炭素 - 炭素 3 重結合を含む上記アルキル基の何れかを示す。2 ~ 4 個の炭素原子を有する基が好ましい。

【 0 0 2 3 】

用語「アルキレン」は、単結合で連結している 1 ~ 6 個の炭素原子の直鎖架橋、例えば、 $-(CH_2)_X-$ (ここで、X は 1 ~ 6 である) を示して、O、S、S(O)、S(O)₂、CH=CH、C=C 及び NR (ここで、R は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アシル、カルバモイル、スルフィニル、スルホニル、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、又はアラルコキシカルボニルなどでよい) から選ばれる 1 ~ 3 個の構成要素が割り込んでいてもよく、アルキレンは更に、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニルなどから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい。

10

【 0 0 2 4 】

用語「シクロアルキル」は、置換されていてもよい単環式、2 環式又は 3 環式の 3 ~ 12 個の炭素原子の炭化水素基、それぞれは 1 個又はそれ以上の炭素 - 炭素 2 重結合を含んでいてもよく、又はシクロアルキルは、アルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニル、スルホンアミド、スルファモイル、ヘテロシクリルなどのような、1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい。

20

【 0 0 2 5 】

典型的な単環式炭化水素基は、これに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-イル、シクロオクテニルなどを包含する。

30

【 0 0 2 6 】

典型的な 2 環式炭化水素基は、ボルニル、インディル、ヘキサヒドロインディル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビスクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6-トリメチルビスクロ[3.1.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチルなどを包含する。

【 0 0 2 7 】

典型的な 3 環式炭化水素基は、アダマンチルなどを包含する。

【 0 0 2 8 】

本明細書に列挙されている定義において、用語の一部でアルキル、シクロアルキル、アルケニル又はアルキニル基への言及がなされている場合は、置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル又はアルキニルも意図されている。

40

【 0 0 2 9 】

用語「アルコキシ」は、アルキル - O - を示す。

【 0 0 3 0 】

用語「シクロアルコキシ」は、シクロアルキル - O - を示す。

【 0 0 3 1 】

用語「アルカノイル」は、アルキル - C(O) - を示す。

【 0 0 3 2 】

用語「シクロアルカノイル」は、シクロアルキル - C(O) - を示す。

50

【 0 0 3 3 】

用語「アルケノイル」は、アルケニル - C (O) - を示す。

【 0 0 3 4 】

用語「アルキノイル」は、アルキニル - C (O) - を示す。

【 0 0 3 5 】

用語「アルカノイルオキシ」は、アルキル - C (O) - O - を示す。

【 0 0 3 6 】

用語「アルキルアミノ」及び「ジアルキルアミノ」は、それぞれ、アルキル - NH - 及び (アルキル)₂ N - を示す。

【 0 0 3 7 】

用語「アルカノイルアミノ」は、アルキル - C (O) - NH - を示す。

【 0 0 3 8 】

用語「アルキルチオ」は、アルキル - S - を示す。

【 0 0 3 9 】

用語「アルキルチオン」は、アルキル - C (S) - を示す。

【 0 0 4 0 】

用語「トリアルキルシリル」は、(アルキル)₃ Si - を示す。

【 0 0 4 1 】

用語「トリアルキルシリルオキシ」は、(アルキル)₃ Si O - を示す。

【 0 0 4 2 】

用語「アルキルチオノ」は、アルキル - (S O) - を示す。

【 0 0 4 3 】

用語「アルキルスルホニル」は、アルキル - (S O)₂ - を示す。

【 0 0 4 4 】

用語「アルコキシカルボニル」は、アルキル - O - C (O) - を示す。

【 0 0 4 5 】

用語「アルコキシカルボニルオキシ」は、アルキル - O - C (O) O - を示す。

【 0 0 4 6 】

用語「カルバモイル」は、H₂NC (O) - 、アルキル - NHC (O) - 、(アルキル)₂NC (O) - 、アリール - NHC (O) - 、アルキル (アリール) NC (O) - 、ヘテロアリール - NHC (O) - 、アルキル (ヘテロアリール) NC (O) - 、アラルキル - NHC (O) - 、アルキル (アラルキル) NC (O) - などを示す。

【 0 0 4 7 】

用語「スルファモイル」は、H₂NS (O)₂ - 、アルキル - NHS (O)₂ - 、(アルキル)₂NHS (O)₂ - 、アルキル (アリール) - NS (O)₂ - 、(アリール)₂NS (O)₂ - 、ヘテロアリール - NHS (O)₂ - 、アラルキル - NHS (O)₂ - 、ヘテロアラルキル - NHS (O)₂ - などを示す。

【 0 0 4 8 】

用語「スルホンアミド」は、アルキル - S (O)₂ - NH - 、アリール - S (O)₂ - NH - 、アラルキル - S (O)₂ - NH - 、ヘテロアリール - S (O)₂ - NH - 、ヘテロアラルキル - S (O)₂ - NH - 、アルキル - S (O)₂ - N (アルキル) - 、アリール - S (O)₂ - N (アルキル) - 、アラルキル - S (O)₂ - N (アルキル) - 、ヘテロアリール - S (O)₂ - N (アルキル) - 、ヘテロアラルキル - S (O)₂ - N (アルキル) - などを示す。

【 0 0 4 9 】

用語「スルホニル」は、アルキル - S (O)₂ - 、アリール - S (O)₂ - 、ヘテロアリール - S (O)₂ - 、アラルキル - S (O)₂ - 、ヘテロアラルキル - S (O)₂ - などを示す。

【 0 0 5 0 】

用語「スルフィニル」は、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、ヘテロアリ

10

20

30

40

50

ール - S (O) - 、アラルキル - S (O) - 、ヘテロアラルキル - S (O) - などを示す。

【 0 0 5 1 】

用語「置換されていてもよいアミノ」は、アシル、スルホニル、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、ヘテロアリアルオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、ヘテロアラルコキシカルボニル、カルバモイルなどのような置換基で置換されていてもよい 1 級又は 2 級アミノ基を示す。

【 0 0 5 2 】

用語「1 級アミノ基」は、アルキル - NH - 、シクロアルキル - NH - 、アリアル - NH - 、アラルキル - NH - 、ヘテロアリアル - NH - などを示す。

10

【 0 0 5 3 】

用語「2 級アミノ基」は、(アルキル)₂ N - 、(アルキル) (シクロアルキル) N - 、(アルキル) (アリアル) N - 、(アルキル) (アラルキル) N - 、(アルキル) (ヘテロアリアル) N - 、(アリアル)₂ N - 、(アリアル) (アラルキル) N - 、(アラルキル)₂ N - などを示す。

【 0 0 5 4 】

用語「アリアル」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルのような、環部分に 6 ~ 10 個の炭素原子を有する単環式又は 2 環式芳香族炭化水素基を示し、それぞれは、置換されていてもよいアルキル、トリフルオロメチル、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アシル、アルカノイルオキシ、アリアルオキシ、置換されていてもよいアミノ、チオール、アルキルチオ、アリアルチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルフィニル、スルホニル、スルファモイル、スルホンアミド、ヘテロシクリルなどのような、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい。

20

【 0 0 5 5 】

用語「単環式アリアル」は、上のアリアル欄に記載したような置換されていてもよいフェニルを示す。単環式アリアルは、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、トリフルオロメチル、又はトリフルフルオロメトキシよりなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていることが好ましい。

30

【 0 0 5 6 】

本明細書に列挙されている定義において、用語の一部でアリアル基への言及がなされている場合は、置換アリアル基も意図されている。

【 0 0 5 7 】

用語「アラルキル」は、ベンジル又はフェネチルのような、直接アルキル基を介して結合するアリアル基を示す。

【 0 0 5 8 】

用語「アラルカノイル」は、アラルキル - C (O) - を示す。

【 0 0 5 9 】

用語「アラルキルチオ」は、アラルキル - S - を示す。

40

【 0 0 6 0 】

用語「アラルコキシ」は、直接アルコキシ基を介して結合するアリアル基を示す。

【 0 0 6 1 】

用語「アリアルスルホニル」は、アリアル S - (O)₂ - を示す。

【 0 0 6 2 】

用語「アリアルスルフィニル」は、アリアル - S (O) - を示す。

【 0 0 6 3 】

用語「アリアルチオ」は、アリアル - S - を示す。

【 0 0 6 4 】

用語「アロイル」は、アリアル - C (O) - を示す。

50

【 0 0 6 5 】

用語「アロイルオキシ」は、アリール - C (O) - O - を示す。

【 0 0 6 6 】

用語「アロイルアミノ」は、アリール - C (O) - N H - を示す。

【 0 0 6 7 】

用語「アリールオキシカルボニル」は、アリール - O - C (O) - を示す。

【 0 0 6 8 】

用語「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロ」は、完全飽和又は不飽和の、芳香族又は非芳香族の環式基を示し、例えばこの環は 4 ~ 7 員の単環式、7 ~ 12 員の 2 環式、又は 10 ~ 15 員の 3 環式であって、少なくとも 1 つの炭素含有環に少なくとも 1 個のヘテロ原子を有している。ヘテロ原子を含有する複素環基のそれぞれの環は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を有することができ、窒素及び硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよい。複素環基はヘテロ原子又は炭素原子で結合していてもよい。

10

【 0 0 6 9 】

典型的な単環式複素環基は、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フラニル (フリル)、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2 - オキソペペラジニル、2 - オキソペペリジニル、2 - オキソピロロジニル、2 - オキソアゼピニル、アゼピニル、4 - ピペリドニル、ピリジニル (ピリジル)、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1, 3 - ジオキソラン及びテトラヒドロ - 1, 1, - ジオキソチエニル、1, 1, 4 - トリオキソ - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イルなどを包含する。

20

【 0 0 7 0 】

典型的な 2 環式複素環基は、インドリル、ジヒドロインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル (フロ [2, 3 - c] ピリジニル、フロ [3, 2 - b] ピリジニル又はフロ [2, 2 - b] ピリジニル のような)、ジヒドロイソインドリル、1 H - プリン - 2, 6 - (3 H, 7 H) - ジオン、1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソインドル - 2 - イル、ジヒドロキナゾリニル (3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キナゾリニル のような)、フタラジニルなどを包含する。

30

【 0 0 7 1 】

典型的な 3 環式複素環基は、カルバゾリル、ジベンゾアゼピニル、ジチエノアゼピニル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、キサンテニル、カルボリニルなどを包含する。

40

【 0 0 7 2 】

用語「ヘテロシクリル」は、以下のものよりなる群から選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている上記の複素環基を示す。

- (a) 置換されていてもよいアルキル、
- (b) ヒドロキシ (又は保護されたヒドロキシ)、
- (c) ハロ、
- (d) オキソ、すなわち = O、
- (e) 置換されていてもよいアミノ、

50

(f) アルコキシ、
(g) シクロアルキル、
(h) カルボキシ、
(i) ヘテロシクロオキシ、
(j) 置換されていない低級アルコキシカルボニルのような、アルコキシカルボニル、
(k) チオール、
(l) ニトロ、
(m) シアノ、
(n) スルファモイル、
(o) アルカノイルオキシ、
(p) アロイルオキシ、
(q) アリールチオ、
(r) アリールオキシ、
(s) アルキルチオ、
(t) ホルミル、
(u) カルバモイル、
(v) アラルキル、及び
(w) アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアミノ、又はハロで置換されていてもよいアリール。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 3 】

用語「ヘテロシクロオキシ」は、酸素架橋を介して結合する複素環基を意味する。

【 0 0 7 4 】

用語「ヘテロアリール」は、芳香族複素環、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、スルファモイル、低級アルキル、低級アルコキシ、又は置換されていてもよいアミノで置換されていてもよい、例えば、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリルなどのような、単環式又は2環式アリールを示す。

【 0 0 7 5 】

用語「ヘテロシクロイル」は、ヘテロシクリル - C (O) - を示す。

【 0 0 7 6 】

用語「ヘテロアリールスルホニル」は、ヘテロアリール - S (O)₂ - を示す。

【 0 0 7 7 】

用語「ヘテロアロイル」は、ヘテロアリール - C (O) - を示す。

【 0 0 7 8 】

用語「ヘテロアロイルアミノ」は、ヘテロアリール - C (O) N H - を示す。

【 0 0 7 9 】

用語「ヘテロアラルキル」は、アルキル基を介して結合するヘテロアリール基を示す。

【 0 0 8 0 】

用語「ヘテロアラルカノイル」は、ヘテロアラルキル - C (O) - を示す。

【 0 0 8 1 】

用語「ヘテロアラルカノイルアミノ」は、ヘテロアラルキル - C (O) N H - を示す。

【 0 0 8 2 】

用語「アシル」は、アルカノイル、シクロアルカノイル、アルケノイル、アルキノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、などを示す。

【 0 0 8 3 】

用語アシルは、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキル基が、それぞれ、上記のように置換されている、上記のアシル基を包含する。

【0084】

用語「アシルアミノ」は、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、ヘテロアロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、ヘテロアラルカノイルアミノなどを示す。

【0085】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を示す。

【0086】

本発明化合物の「薬学的に許容される塩」は、無機酸、有機カルボン酸及び有機スルホン酸、例えば、それぞれ塩酸、マレイン酸及びメタンスルホン酸のような、酸と形成した塩、すなわち酸付加塩を示す。

10

【0087】

同様に、本発明化合物の薬学的に許容される塩は、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウムのような、塩基と形成した塩、すなわちカチオン塩を、更にアンモニウム塩、例えばアンモニウム、トリメチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム及びトリス（ヒドロキシメチル）-メチル-アンモニウム塩、及び酸性基が構造の一部を構成しているアミノ酸との塩も示す。

【0088】

本明細書を通して、そして特許請求の範囲の中で、用語「治療」は、関連技術分野の当業者に周知の治療の異なった形態及び手段の全てを包含して、特に予防的な、治癒的な、進展を遅延する、そして緩和的な治療を包含する。

20

【0089】

本明細書で用いられるような用語「治療有効量」は、研究者又は医者が考えている組織、系又は動物（ヒトを含む）の望ましい生物学的又は医学的応答を引き起こすであろう薬剤又は治療薬の量を示す。

【0090】

用語「哺乳動物」又は「患者」は、本明細書で同義に用いられていて、これに限定されないが、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ウサギ、マウス及び実験動物を包含する。好ましい哺乳動物はヒトである。

30

【0091】

用語「式（I）の少なくとも1つの化合物」は、式（I）の1～3個の異なった化合物を医薬組成物に又はそれらについての治療方法で用いることができることを意味している。式（I）の1つの化合物を用いることが好ましい。

【0092】

上記のように、本発明は、式（I）のトリアゾロピリミジン誘導体、それを含有する医薬組成物、当該化合物の製造法、及び本発明化合物の治療有効量、又はその医薬組成物を投与することによって、これに限定されないが、うつ病、認識機能疾患、及びパーキンソン病のような神経変性疾患、アルツハイマー病におけるような老年性認知症、精神病及び卒中のような中枢神経系の疾患；注意欠陥障害（ADD）及び注意欠陥多動性障害（ADHD）のような注意関連障害；錐体外路症候群、例えば、緊張異常、静座不能、疑似パーキンソン病及び遅発性ジスキネジア；及び下肢静止不能症候群（RLS）及び睡眠時周期的脚運動（PLMS）のような異常動作の疾患；肝硬変、及び線維症及び脂肪肝；強皮症のような疾患における皮膚線維症；を包含するアデノシンA_{2A}受容体が介在する疾患を治療及び常習行為を軽減する方法を提供する。特に、本発明の化合物はパーキンソン病のような神経変性疾患による運動機能障害を改善するために用いることができる。

40

【0093】

R₁が5又は6員のヘテロアリールである、式（I）の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩が好ましい。

【0094】

50

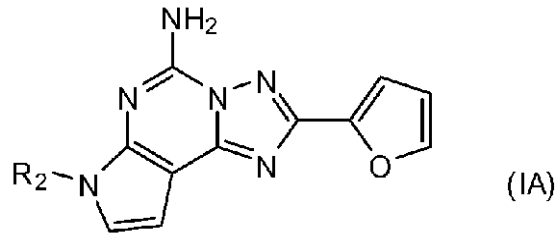
R_1 が 2 - フリルである化合物又はそれらの薬学的に許容される塩がより好ましい。

【 0 0 9 5 】

式 (I A) を有する、A 群と表される、式 (I) の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩が最も好ましい。

【 0 0 9 6 】

【 化 0 0 5 】



10

【 0 0 9 7 】

式中の、 R_2 は、 $-(CR_3R_4)_m-Y-(CR_5R_6)_n-Z-Q$ である。

ここにおいて、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、互いに独立して、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである。

m は、1 又は 2 の整数である。

n は 1 ~ 4 の整数である。

20

Y は、単結合又は NR_7 (ここにおいて、 R_7 は水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) である。

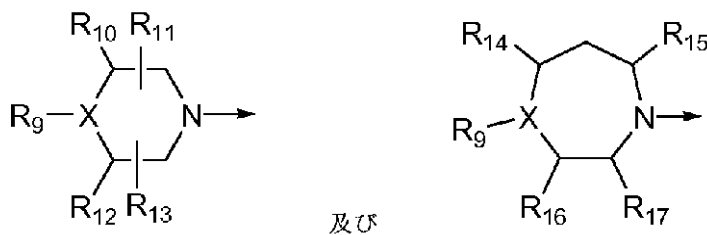
Z は、単結合、O、S、又は NR_8 (ここにおいて、 R_8 は水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) である。

Q は、置換されていてもよい単環式アリールであるか、又は

Q は、

【 0 0 9 8 】

【 化 0 0 6 】



30

【 0 0 9 9 】

よりなる群から選ばれる 1 価の基である。

ここにおいて、 R_9 は、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよい単環式アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラ

40

ルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル又はアシルである。

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及び R_{17} は、互いに独立して、水素又は置換されていてもよい $C_1 - C_3$ アルキルである。

X は、N 又は CH (そのとき Z は単結合) である。

【 0 1 0 0 】

R_2 が $-(CR_3R_4)_m-Y-(CR_5R_6)_n-Z-Q$ である、A 群の化合物が好ましい。

ここにおいて、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、互いに独立して、水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである。

m は、1 又は 2 の整数である。

50

n は 1 ~ 4 の整数である。

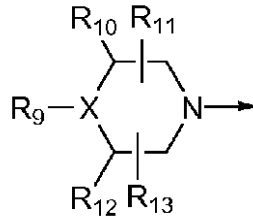
Y は、単結合である。

Z は、単結合である。

Q は、式

【 0 1 0 1 】

【 化 0 0 7 】



10

【 0 1 0 2 】

の 1 価の基である。

ここにおいて、R₉ は、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル、置換されていてもよい単環式アリール、置換されていてもよいヘテロアリール又はアシルである。

R₁₀、R₁₁、R₁₂ 及び R₁₃ は、水素である。

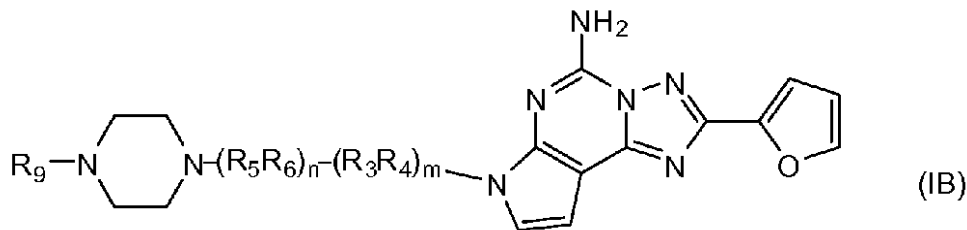
X は、N である。

式 (I B) を有する A 群の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩が更に好ましい。

20

【 0 1 0 3 】

【 化 0 0 8 】



(IB)

【 0 1 0 4 】

ここにおいて、R₃、R₄、R₅ 及び R₆ は水素である。

m 及び n は 1 である。

R₉ は、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル、置換されていてもよい単環式アリール、置換されていてもよいヘテロアリール又はアシルである。

30

【 0 1 0 5 】

R₉ が、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい単環式アリールである、式 (I B) の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩が好ましい。

【 0 1 0 6 】

R₉ が、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい単環式アロイルである、式 (I B) の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩も好ましい。

40

【 0 1 0 7 】

R₉ が、アシルで置換されている C₁ - C₆ アルキルである、B 群と表される、式 (I B) の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩も好ましい。

【 0 1 0 8 】

アシルが置換されていてもよい単環式アロイル又は置換されていてもよい単環式ヘテロアロイルである、B 群中の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩が好ましい。

【 0 1 0 9 】

アシルが 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい単環式アロイルである、B 群中の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩が更に好ましい。

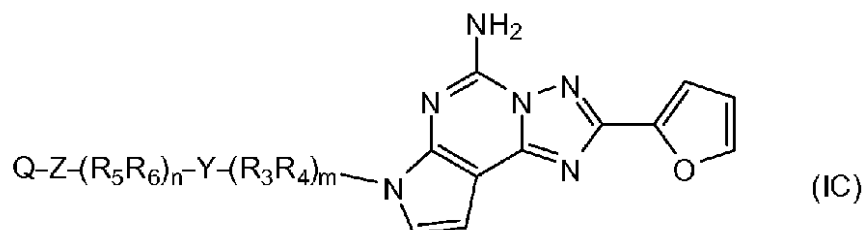
【 0 1 1 0 】

50

式 (I C) を有する、A 群中の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩も好ましい。

【 0 1 1 1 】

【 化 0 0 9 】



10

【 0 1 1 2 】

ここにおいて、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は水素である。

m は 2 である。

n は 2 ~ 4 の整数である。

Y は、 NR_7 (ここにおいて、 R_7 は、水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) である。

Z は、 NR_8 (ここにおいて、 R_8 は、水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) である。

Q は、置換されていてもよい単環式アリールである。

【 0 1 1 3 】

R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は水素であり、

m が 1 であり、

n が 1 ~ 4 の整数であり、

Y が単結合であり、

Z が O、S 又は NR_8 (ここにおいて、 R_8 は、水素又は $C_1 - C_4$ アルキル) であり、

20

Q が、置換されていてもよい単環式アリールである

式 (I C) を有する、A 群中の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩も好ましい。

【 0 1 1 4 】

Q が 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい単環式アリールである、式 (I C) の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩が好ましい。

【 0 1 1 5 】

置換基の性質によって、本発明の化合物は 1 つ又はそれ以上の不斉中心を有していてもよい。得られるジアステレオマー、光学異性体、すなわちエナンチオマー、及び幾何異性体、並びにそれらの混合物は本発明に包含される。

30

【 0 1 1 6 】

本発明の特定の具体例は；

7 - (2 - (4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン；

7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン；

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - ((3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェネチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン；

7 - (2 - (4 - (3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロピル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン；

40

50

(4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) (2 , 4 - ジフルオロフェニル) メタノン ;

1 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) エタノン ;

1 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - オン ;

7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニルチオ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (3 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - シクロペンチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - シクロヘキシルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - シクロヘプチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - シクロオクチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン -

10

20

30

40

50

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメ

50

チル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (4 - ニトロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (4 - イソプロピオフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - (4 - ブチルフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - (4 - t - ブチルフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (2 - (メチルチオ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (3 - (メチルチオ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (ピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (ピリジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - (ベンゾ [d] イソチアゾル - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

10

20

30

40

50

メチル 5 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 3 - カルボキシレート ;

7 - (2 - (4 - (1 H - インドル - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

5 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - ニトロチオフェン - 2 - スルホンアミド ;

7 - (2 - (4 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキシオル - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - ((3 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

5 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 1 , 3 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - (1 H , 3 H) - ジオン ;

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (3 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (1 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ブチニル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (3 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

N^1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N^4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ブタン - 1 , 4 - ジアミン ;

N^1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N^2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N^2 - エチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ;

N^1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N^2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N^1 - エチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ;

N^1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N^3 - (2

10

20

30

40

50

, 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ - メチルプロパン - 1, 3 - ジアミン ;
 N¹ - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e]
 [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N⁴ - (2
 , 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ - メチルブタン - 1 , 4 - ジアミン ;
 N¹ - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e]
 [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N² - (2
 , 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ , N² - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル - 2
 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 ,
 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル - 2
 - フェニル - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリ
 ミジン - 5 - アミン ;
 7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブチル - 2
 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 ,
 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ペンチル -
 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1
 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エト
 キシ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4
] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 (E) - 7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) -
 2 - ブテニル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4
] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 (Z) - 7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) -
 2 - ブテニル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4
] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) -
 2 - (チオフェン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ
 [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) -
 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] ト
 リアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 2 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル)
 ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾ
 ロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) -
 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1
 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) -
 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1
 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;
 2 - (5 - アミノ - 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1
 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c
] ピリミジン - 2 - イル) フェノール ; 及び
 7 - (2 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) -
 2 - (フラン - 3 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1
 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン ;

又はそれらの薬学的に許容される塩である。

10

20

30

40

50

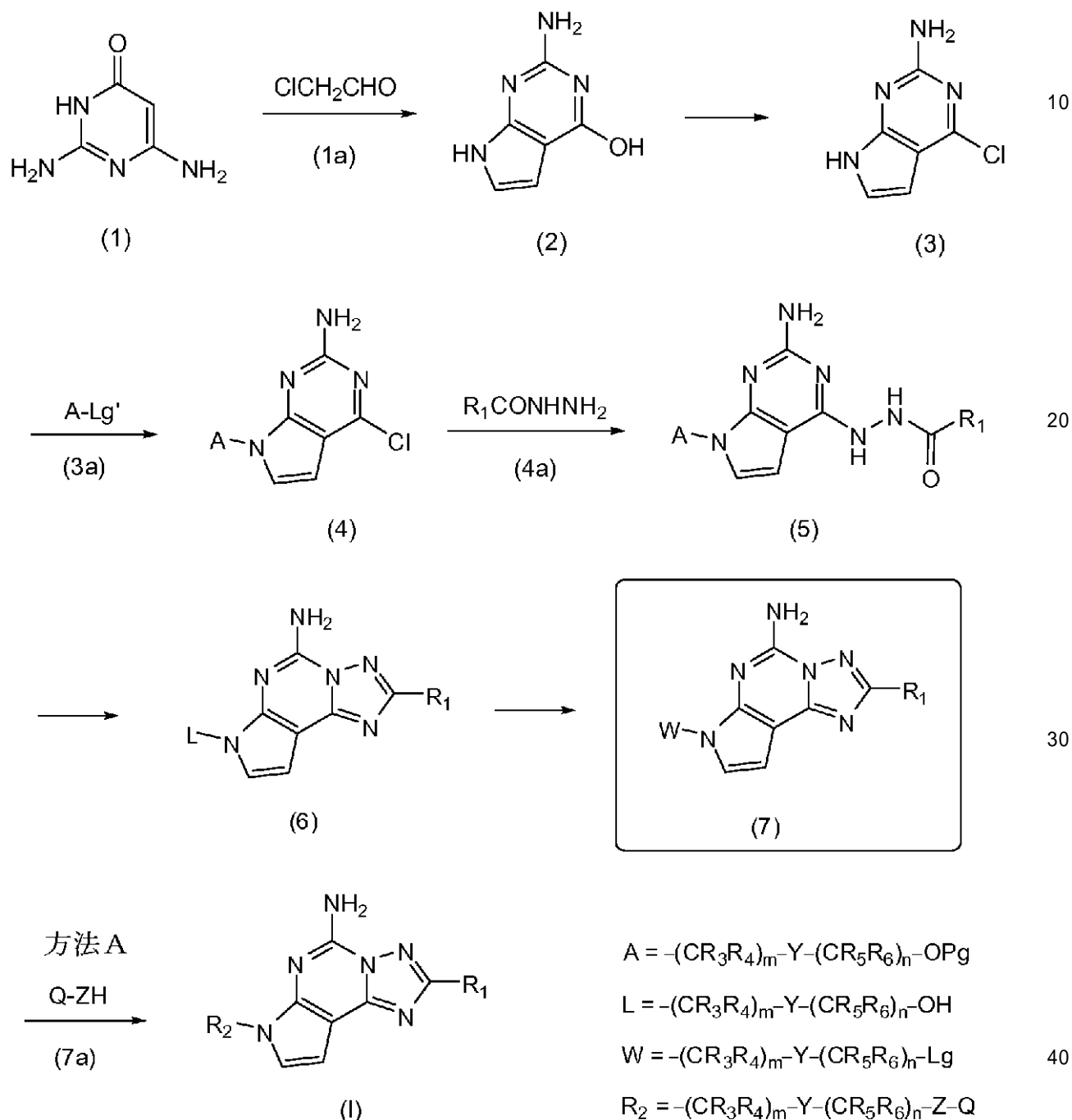
【 0 1 1 7 】

式 (I) の化合物は、当該技術分野で公知の方法を用いて、又はそれらの改変を用いて、例えば反応式 1 ~ 4 に概説したように、製造することができる。

【 0 1 1 8 】

【 化 0 1 0 】

反応式 1 :



【 0 1 1 9 】

反応式 1 で例示したように、 R_1 及び R_2 が上で定義したような意味を有する、式 (I) の化合物は式 (1) の 2 , 6 - ジアミノピリミジン - 4 (3 H) - オンから出発して製造できる。

【 0 1 2 0 】

式 (1) の 2 , 6 - ジアミノピリミジン - 4 (3 H) - オンを、公知の方法、例えば、Shih et al. Heterocycles 35 (2), 825-841, 1993; 及び Akimoto et al. J. Med. Chem. 29, 1749-1753, 1986 に記載されているような方法、を用いて、最初に式 (3) の 4 - ク

ロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミンに変換できる。方法 A と本明細書で表されている、反応式 1 で概説されているように、得られる式 (3) の 4 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミンを次いで、式 (3 a) のアルキル化剤 (ここで L g ' は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、メシレート又はトシレートのような脱離基を示し、そして A は - (C R ₃ R ₄)_m - Y - (C R ₅ R ₆)_n - O P g (ここで、R ₃、R ₄、R ₅、R ₆、Y、m 及び n は上で定義された意味を有し、そして P g は、トリアルキルシリル基、例えば t - ブチルジメチルシリル基のような、適切なヒドロキシル保護基である) を示す) で処理して、式 (4) の化合物を (ここで、A は上記のような意味を有している) 得る。アルキル化工程を、水酸化ナトリウムのような塩基及び N , N - ジメチルホルムアミド (DMF) のような有機溶媒の存在下で実施することが好ましい。アルキル化を約 0 ~ 室温 (RT) の範囲の温度で実施することが好ましい。

10

【 0 1 2 1 】

式 (3 a) の化合物 (ここで、L g ' 及び A は上記の意味を有する) は公知であるか、或いはこれらが新規の場合は、これらを当該技術分野で公知の方法又はそれらの改変、或いは本明細書の実施例中に記載されているような方法を用いて製造することができる。

【 0 1 2 2 】

得られる式 (4) の化合物 (ここで、A は上で定義したような意味を有する) を、次いで式 (4 a) のヒドラジド (ここで、R ₁ は上で定義したような意味を有する) と縮合することによって、式 (5) の化合物 (ここで、A 及び R ₁ は上で定義したような意味を有する) に変換できる。反応を、N - メチルピロリジノン (NMP) 又は低級アルコール、例えば n - ブタノール (n - BuOH) のような有機溶媒中、溶媒の沸点付近で実施することが好ましい。

20

【 0 1 2 3 】

式 (4 a) の化合物 (ここで、R ₁ は上で定義したような意味を有する) は公知であるか、或いはこれらが新規の場合は、これらを当該技術分野で公知の方法又はそれらの改変、或いは本明細書の実施例中に記載されているような方法を用いて製造することができる。

【 0 1 2 4 】

続いて、式 (5) の化合物 (ここで、A 及び R ₁ は上で定義したような意味を有する) を、ヘキサメチルジシラジド (HMDS) のような塩基及び N , O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (BSA) のようなシリル化剤の存在下、約 120 で、環化した後に、例えば低級アルコール、例えばメタノール (MeOH) 又はエタノール (EtOH) のような有機溶媒中、約 0 ~ 室温の範囲の温度で、塩酸 (HCl) 水溶液のような酸で処理してヒドロキシル保護基を除去すると、式 (6) の化合物 (ここで、R ₁ は上で定義したような意味を有し、そして L は - (C R ₃ R ₄)_m - Y - (C R ₅ R ₆)_n - OH (ここで、R ₃、R ₄、R ₅、R ₆、Y、m 及び n は上で定義された意味を有する) を示す) が得られる。

30

【 0 1 2 5 】

得られる式 (6) の化合物 (ここで、L 及び R ₁ は上で定義したような意味を有する) を、当該技術分野で周知の方法を用いて、式 (7) の化合物 (ここで、R ₁ は上で定義したような意味を有し、そして W は - (C R ₃ R ₄)_m - Y - (C R ₅ R ₆)_n - L g (ここで、R ₃、R ₄、R ₅、R ₆、Y、m 及び n は上で定義された意味を有し、L g は塩化物、臭化物、ヨウ化物、メシレート又はトシレートのような脱離基を示す) に変換できる。例えば、式 (6) の化合物 (ここで、L 及び R ₁ は上で定義したような意味を有する) を、トリエチルアミン (TEA) 又はピリジンのような塩基、又はこれらの塩基の混合物及びテトラヒドロフラン (THF) のような有機溶媒の存在下で、塩化メタンスルホンで処理すると、式 (7) の化合物 (ここで、R ₁、R ₃、R ₄、R ₅、R ₆、Y、m 及び n は上で定義された意味を有し、L g はメタンスルホネート基である) が得られる。反応を約 0 で実施することが好ましい。

40

【 0 1 2 6 】

50

最後に、得られる式(7)の化合物(ここで、 R_1 及びWは上で定義したような意味を有する)を、TEA又はジイソプロピルエチルアミン(DIEA)のような塩基、及びDMFのような有機溶媒の存在下、例えば約100の温度で、式(7a)の化合物(ここで、Q及びZは上で定義したような意味を有する)で処理すると、式(I)の化合物(ここで、 R_1 及び R_2 は上で定義したような意味を有する)が得られる。

【0127】

式(7a)の化合物(ここで、Q及びZは上で定義したような意味を有する)は公知であるか、或いはこれらが新規の場合は、これらを当該技術分野で周知の方法又はそれらの改変、或いは本明細書の実施例中に記載されているような方法を用いて製造することができる。

10

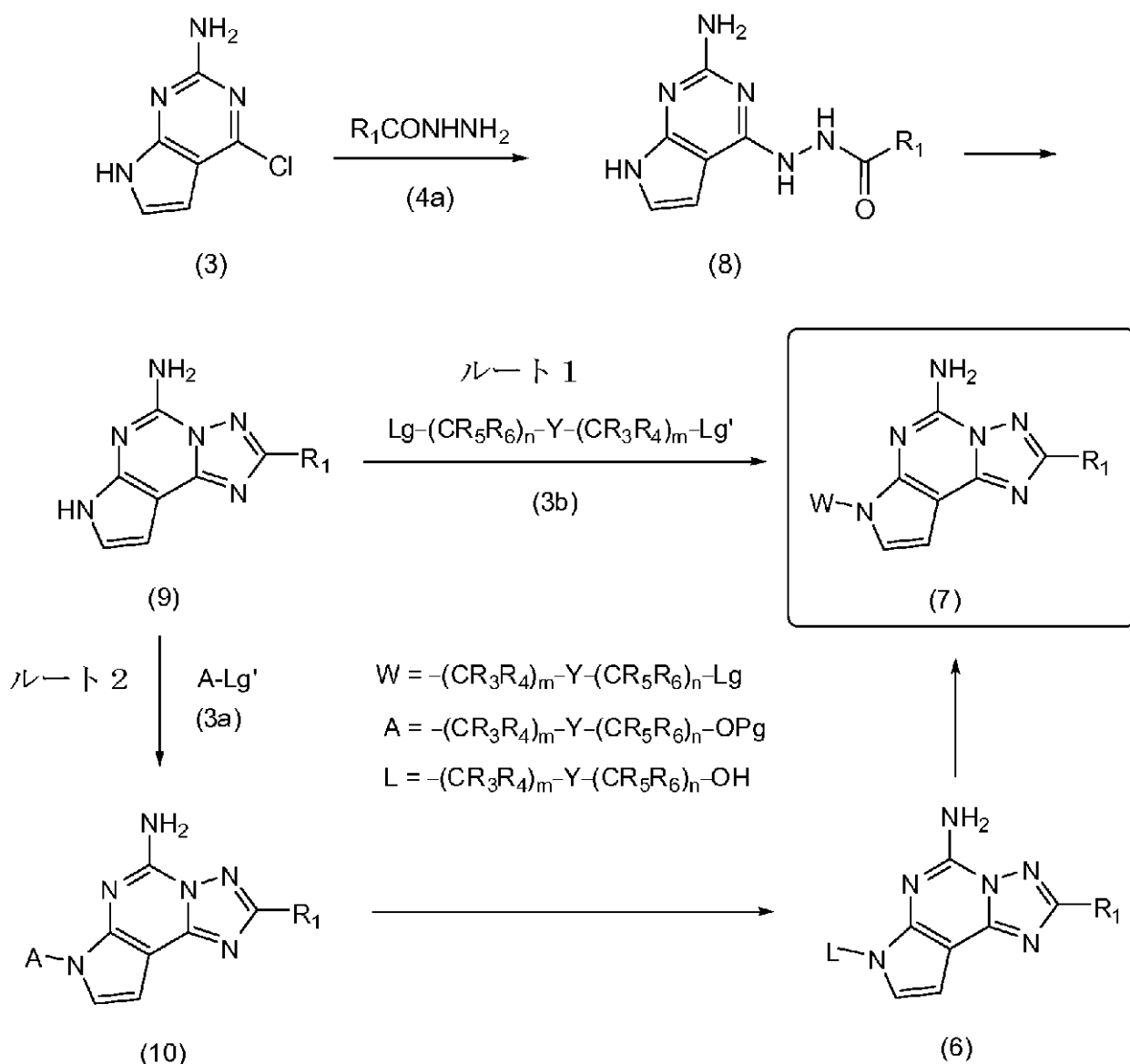
【0128】

反応式2で概説しているように、式(7)の化合物(ここで、 R_1 及びWは上で定義したような意味を有する)を、式(9)の共通な中間体(ここで、 R_1 は上で定義したような意味を有する)を用いる2つの代替的ルートによっても得ることができる。

【0129】

【化011】

反応式 2:



20

30

40

【0130】

50

従って、式(9)の化合物(ここで、 R_1 は上で定義したような意味を有する)は、式(3)の4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミンを式(4a)のヒドラジド(ここで、 R_1 は上で定義したような意味を有する)と縮合して、式(8)の化合物(ここで、 R_1 は上で定義したような意味を有する)を得ることによって、製造できる。縮合を、NMP又は低級アルコール、例えばn-BuOHのような有機溶媒中、溶媒の沸点付近の温度で、実施することが好ましい。

【0131】

次いで、得られる式(8)化合物(ここで、 R_1 は上で定義したような意味を有する)を、HMDSのような塩基及びBSAのようなシリル化剤の存在下、約120℃で環化すると、式(9)の化合物(ここで、 R_1 は上で定義したような意味を有する)が得られる。

10

【0132】

ルート1によると、式(7)の化合物(ここで、 R_1 及びWは上で定義したような意味を有する)は、式(9)の化合物(ここで、 R_1 は上で定義したような意味を有する)を、水素化ナトリウムのような塩基、及びDMFのような有機溶媒の存在下で、式(3b)のアルキル化剤(ここで、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、Y、m及びnは上で定義されたような意味を有し、 Lg 及び Lg' は同一の又は異なった、塩化物、臭化物、ヨウ化物、メシレート又はトシレートのような脱離基を示す)で処理することによって得られる。アルキル化を約0℃～室温(RT)の範囲の温度で実施することが好ましい。

20

【0133】

式(3b)の化合物(ここで、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、Y、m、n、 Lg 及び Lg' は上で定義されたような意味を有する)は公知であるか、或いはこれらが新規の場合は、これらを当該技術分野で周知の方法又はそれらの改変、或いは本明細書の実施例中に記載されているような方法を用いて製造することができる。

【0134】

ルート2によると、式(9)の化合物(ここで、 R_1 は上で定義したような意味を有する)を最初に、式(3a)のアルキル化剤(ここで、A及び Lg' は上で定義したような意味を有する)で処理して、式(10)の化合物(ここで、 R_1 及びAは上で定義したような意味を有する)に変換する。アルキル化工程を水素化ナトリウムのような塩基、及びDMFのような有機溶媒の存在下、約0℃～室温(RT)の範囲の温度で実施することが好ましい。

30

【0135】

次いで、得られる式(10)の化合物(ここで、 R_1 及びAは上で定義したような意味を有する)を、当該技術分野で周知の条件下で保護基(Pg)を除去して、式(6)の化合物(ここで、 R_1 及びLは上で定義したような意味を有する)に変換できる。例えば、式(10)の化合物(ここで、 R_1 は上で定義したような意味を有し、そしてPgはトリアルキルシリル基、例えばt-ブチルジメチルシリル基を示す)を、THFのような有機溶媒中で、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムのような、フッ素化剤で処理して、式(6)の化合物(ここで、 R_1 及びLは上で定義したような意味を有する)を得ることができる。脱シリル工程をRTで実施することが好ましい。

40

【0136】

最後に、得られる式(6)の化合物(ここで、 R_1 及びLは上で定義したような意味を有する)を、反応式1に上記のようにして、式(7)の化合物(ここで、 R_1 及びWは上で定義したような意味を有する)に変換することができる。

【0137】

あるいは、反応式3で概説され、そして方法Bと表されるように、式(I)の化合物(ここで、 R_1 及び R_2 は上で定義したような意味を有する)は、式(9)の化合物(ここで、 R_1 は上で定義したような意味を有する)を、水素化ナトリウムのような塩基、及びDMFのような有機溶媒の存在下で、式(3d)のアルキル化剤(ここで、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、Y、Z、Q、m及びnは上で定義された意味を有し、 Lg' は塩化物、臭化

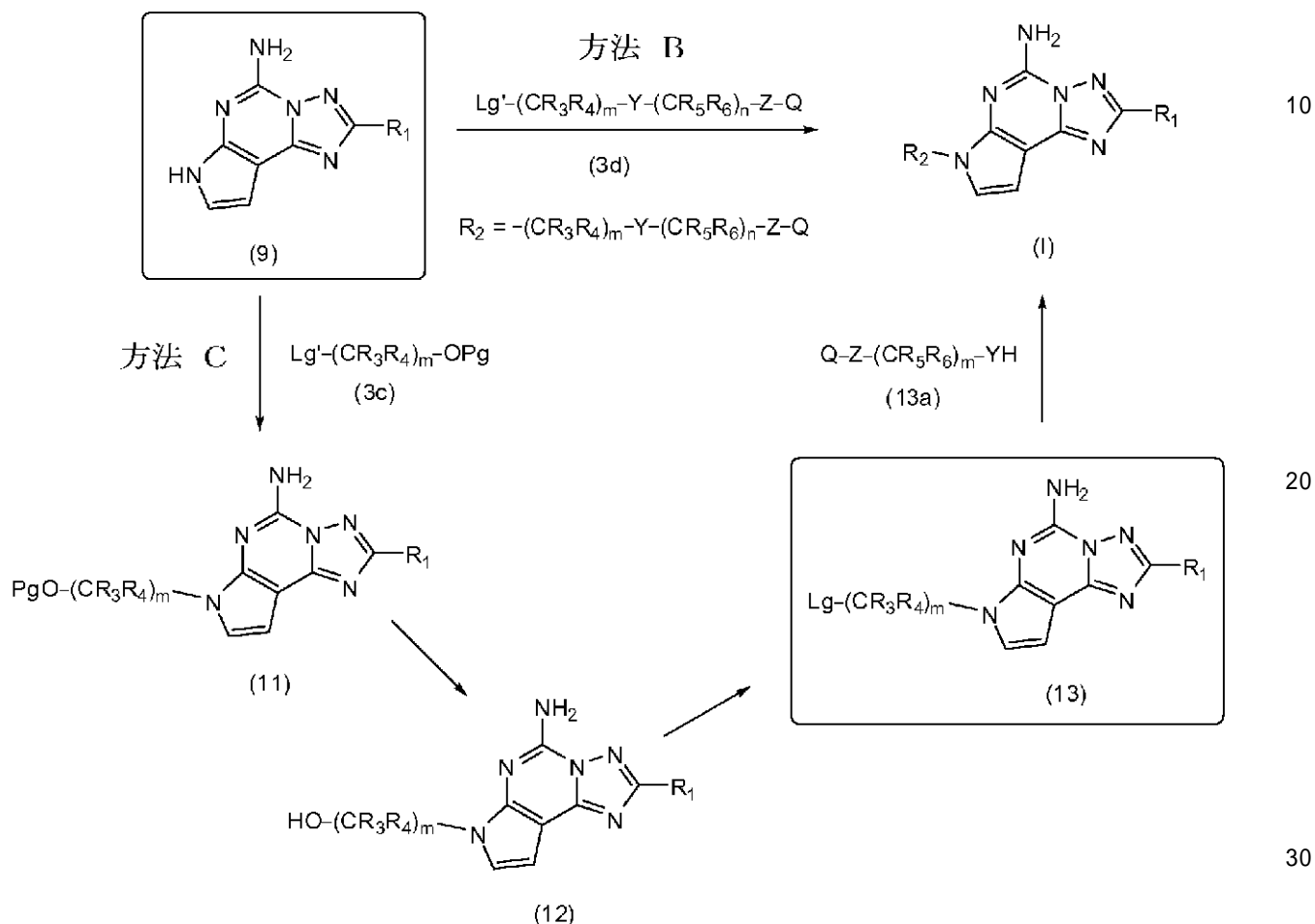
50

物、ヨウ化物、メシレート又はトシレートのような脱離基を示す)で処理することによって製造することができる。アルキル化を、0 ~ 室温 (R T) の範囲の温度で実施することが好ましい。

【 0 1 3 8 】

【 化 0 1 2 】

反応式 3:



【 0 1 3 9 】

式 (3 d) の化合物 (ここで、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y 、 Z 、 Q 、 m 、 n 、及び Lg は上で定義された意味を有する) は公知であるか、或いはこれらが新規の場合は、これらを当該技術分野で公知の方法又はそれらの改変、或いは本明細書の実施例中に記載されているような方法を用いて製造することができる。

【 0 1 4 0 】

反応式 3 で概説され、そして方法 C と表されるように、式 (I) の化合物 (ここで、 R_1 及び R_2 は上で定義したような意味を有する) は、式 (9) の化合物 (ここで、 R_1 は上で定義したような意味を有する) を、式 (3 c) のアルキル化剤 (ここで、 R_3 、 R_4 及び m は上で定義したような意味を有し、 Lg' は塩化物、臭化物、ヨウ化物、メシレート又はトシレートのような脱離基を示し、そして Pg は、トリアルキルシリル基、例えば t -ブチルジメチルシリル基のような適切なヒドロキシル保護基である) で処理して、式 (11) の化合物 (ここで、 R_3 、 R_4 、 m 及び Pg は上で定義された意味を有する) を得ることによっても製造できる。アルキル化工程を、水素化ナトリウムのような塩基、及び DMF のような有機溶媒の存在下で実施することが好ましい。アルキル化を約 0 ~ R T の範囲の温度で実施することが好ましい。

【 0 1 4 1 】

式(3c)の化合物(ここで、 R_3 、 R_4 、 m 、 Lg' 及び Pg は上で定義されたような意味を有する)は公知であるか、或いはこれらが新規の場合は、これらを当該技術分野で公知の方法又はそれらの改変、或いは本明細書の実施例中に記載されているような方法を用いて製造することができる。

【0142】

得られる式(11)の化合物(ここで、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 m 及び Pg は上で定義された意味を有する)を次いで、当該技術分野で周知の条件下で保護基(Pg)を除去することによって、式(12)の化合物(ここで、 R_1 、 R_3 、 R_4 及び m は上で定義されたような意味を有する)に変換することができる。例えば、式(11)の化合物(ここで、 R_1 、 R_3 、 R_4 及び m は上で定義されたような意味を有し、そして Pg はトリアルキルシリル基、例えば t -ブチルジメチルシリル基を示す)を、THFのような有機溶媒中で、フッ化テトラ- n -ブチルアンモニウムのような、フッ素化剤で処理して、式(12)の化合物(ここで、 R_1 、 R_3 、 R_4 及び m は上で定義されたような意味を有する)を得ることができる。脱シリル化工程をRTで実施することが好ましい。

10

【0143】

次いで、得られる式(12)の化合物(ここで、 R_1 、 R_3 、 R_4 及び m は上で定義された意味を有する)を、上記反応式1に記載のようにして、式(13)の化合物(ここで、 R_1 、 R_3 、 R_4 及び m は上で定義されたような意味を有し、そして Lg は塩化物、臭化物、ヨウ化物、メシレート又はトシレートのような脱離基を示す)に変換することができる。

20

【0144】

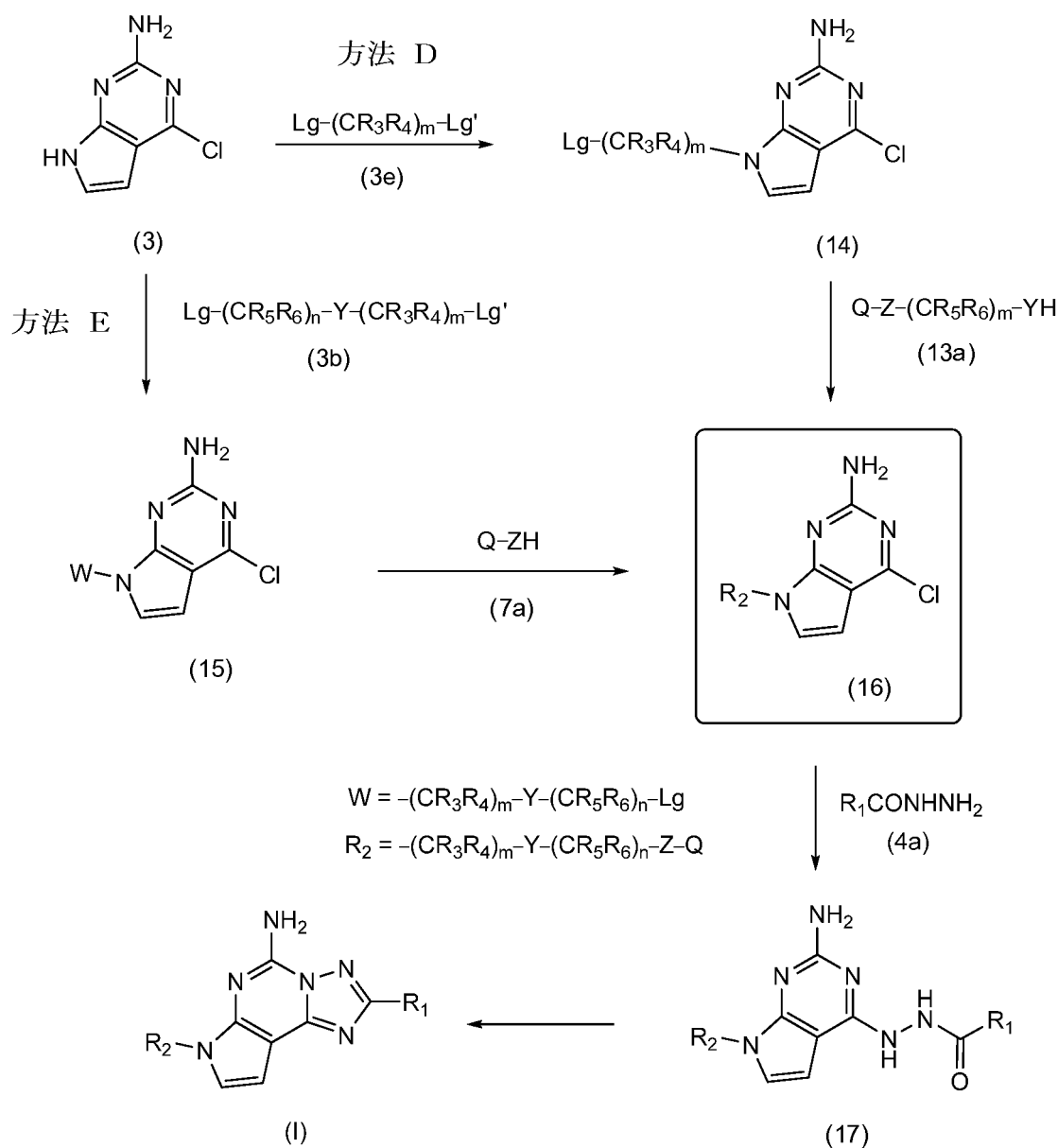
最後に、得られる式(13)の化合物(ここで、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 m 及び Lg は上で定義されたような意味を有する)を、炭酸カリウム(K_2CO_3)、炭酸セシウム(CS_2CO_3)、TEA、DIEA又は1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカン-7-エン(DBU)のような塩基、及びDMF、アセトン又はアセトニトリルのような有機溶媒の存在下で、式(13a)の化合物(ここで、 R_5 、 R_6 、 Q 、 Z 及び m は上で定義されたような意味を有し、 Y は単結合以外である)と反応することによって、式(I)の化合物(ここで、 R_1 及び R_2 は上で定義されたような意味を有する)に変換することができる。反応を K_2CO_3 及びアセトンを用い、約50の温度で実施することが好ましい。

30

【0145】

【化 0 1 3】

反応式 4:



10

20

30

40

50

【 0 1 4 6】

あるいは、反応式 4 で概説され、そして方法 D と表されるように、式 (I) の化合物 (ここで、 R_1 及び R_2 は上で定義したような意味を有する) は、式 (3) の 4 - クロロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - アミンを、当該技術分野で周知の又は本明細書の実施例中に記載されているような条件下で、式 (3e) のアルキル化剤 (ここで、 R_3 、 R_4 、 m 、 Lg 及び Lg' は上で定義されたような意味を有する) で処理して式 (14) の化合物 (ここで、 R_3 、 R_4 、 m 及び Lg は上で定義されたような意味を有する) を得ることによっても製造することができる。例えば、式 (3) の 4 - クロロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - アミンを、水酸化ナトリウム ($NaOH$) 水溶液のような塩基及び臭化テトラ - n - ブチルアンモニウム又は塩化テトラ - n - ブチルアンモニウムのような触媒の存在下で、式 (3e) のアルキル化剤 (ここで、 R_3 、 R_4 及び m は上で定義されたような意味を有し、そして Lg 及び Lg' はハロゲン化物、好ましくは臭化物を示す) で処理して、式 (14) の化合物 (ここで、 R_3 、 R_4 及び m は上で定義された意味を有し、そして Lg はハロゲン化物、好ましくは臭化物を示す) を得ることができる。

【 0 1 4 7】

得られる式(14)の化合物(ここで、 R_3 、 R_4 、 m 及び Lg は上で定義されたような意味を有する)を次いで、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、TEA、DIEA又はDBUのような塩基及びDMF、アセトン又はアセトニトリルのような有機溶媒の存在下で、式(13a)の化合物(ここで、 R_5 、 R_6 、 Q 、 Z 及び m は上で定義されたような意味を有し、 Y は単結合以外である)とカップリングして、式(16)の化合物(ここで、 R_2 は上で定義された意味を有する)を得ることができる。反応を、 K_2CO_3 及びアセトンを用いて、約50の温度で実施することが好ましい。

【0148】

あるいは、式(16)の化合物(ここで、 R_2 は上で定義されたような意味を有する)を、本明細書中で方法Eと表すように、式(3)の4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミンを、水酸化ナトリウムのような塩基、及びDMFのような有機溶媒の存在下で、式(3b)のアルキル化剤(ここで、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y 、 m 、 n 、 Lg 及び Lg' は上で定義されたような意味を有する)で処理して式(15)の化合物(ここで、 W は上で定義されたような意味を有する)にすることによって、得ることができる。アルキル化を約0～室温(RT)の範囲の温度で実施することが好ましい。

10

【0149】

得られる式(15)の化合物(ここで、 W は上で定義されたような意味を有する)を次いで、炭酸カリウム(K_2CO_3)、炭酸セシウム(Cs_2CO_3)、TEA、DIEA又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカン-7-エン(DBU)のような塩基、及びDMF、アセトン又はアセトニトリルのような有機溶媒の存在下で、式(7a)の化合物(ここで、 Q 及び Z は上で定義されたような意味を有する)とカップリングすると、式(16)の化合物(ここで、 R_2 は上で定義されたような意味を有する)が得られる。反応を、 K_2CO_3 及びアセトンを用いて、約50の温度で実施することが好ましい。

20

【0150】

次いで、式(16)の化合物(ここで、 R_2 は上で定義されたような意味を有する)を、式(4a)のヒドラジド(ここで、 R_1 は上で定義されたような意味を有する)と縮合すると、式(17)の化合物(ここで、 R_1 及び R_2 は上で定義されたような意味を有する)が得られる。縮合を、MNP又は低級アルコール、例えば $n-BuOH$ のような有機溶媒中、溶媒の沸点付近の温度で実施することが好ましい。

30

【0151】

最後に、式(17)の化合物(ここで、 R_1 及び R_2 は上で定義されたような意味を有する)を、HMDsのような塩基及びBSAのようなシリル化剤の存在下、約120の温度で、環化して、式(I)の化合物(ここで、 R_1 及び R_2 は上で定義されたような意味を有する)を得ることができる。

【0152】

上記の工程は、不活性な雰囲気下、好ましくは窒素又はアルゴン雰囲気下で実施できる。

【0153】

本明細書に記載されている方法で本発明の化合物に変換される出発化合物及び中間体において、アミノ、チオール、カルボキシル及びヒドロキシル基のような、存在する官能基は、有機製造化学において一般的である通常の保護基で保護されていてよい。保護されているアミノ、チオール、カルボキシル及びヒドロキシル基は穏和な条件下で、分子構成が破壊されず、或いは別の好ましくない副反応が起こらずに、遊離のアミノチオール、カルボキシル及びヒドロキシル基に変換できる。

40

【0154】

保護基を導入する目的は、求められる化学変換を実施するために用いられる条件下で、反応成分との望ましくない反応から官能基を保護することである。特定の反応のための保護基の必要性及び選択は、当業者に公知であり、保護すべき官能基(ヒドロキシル基、ア

50

ミノ基など)の特質、置換基がその一部である分子の構造及び安定性、及び反応条件によって決まる。

【0155】

これらの条件に合致している周知の保護基及びそれらの導入及び除去は、例えば、McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); 及び Greene and Wuts, "Protective Group in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999) に記載されている。

【0156】

前記の反応は標準的な方法に従って、希釈剤、好ましくは試薬に不活性でその溶媒のようなもの、触媒、縮合剤又は別の薬剤、及び/又は不活性雰囲気存在下又は非存在下で、低温、RT又は高温で、好ましくは用いられる溶媒の沸点又はその付近で、そして大気圧又は超大気圧で、実施される。好ましい溶媒、触媒及び反応条件は、添付の実施例において説明されている。

10

【0157】

本発明は更に、本発明方法の何れの改良法も包含していて、そこでは、何れかの工程で得られる中間産物が出発物質として用いられて残りの工程が実施され、又は出発物質が反応条件下 *in situ* で形成され、或いは反応成分がその塩形態で用いられる。

【0158】

本発明の化合物及び中間体はそれ自体が一般的に知られている方法に従って、互いに変換することもできる。

20

【0159】

本発明は、新規な出発物質、中間体及びそれらの製造方法にも関する。

【0160】

出発物質及び方法の選択によって、新規な化合物は、可能な異性体の1形態又はそれらの混合物であってよく、例えば、実質的に純粋な立体(シス又はトランス)異性体、ジアステレオマー、光学異性体、ラセミ体又はそれらの混合物であってもよい。上記の可能な異性体又はそれらの混合物は本発明の範囲内である。

【0161】

得られる異性体の混合物は何れも、その構成成分の物理化学的な差異に基づいて、純粋な立体又は光学異性体、ジアステレオマーに、例えば分別結晶及び/又はクロマトグラフィー、例えばキラルな吸着剤を用いる高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって、分離することができる。

30

【0162】

最終的に、本発明の化合物は遊離形態又はそれらの塩形態、好ましくはそれらの薬学的に許容される塩形態の何れかで得られる。

【0163】

特に、塩基性の基を含有する本発明の化合物は、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩に変換できる。これらは、例えば、鉱酸、例えば硫酸、リン酸又はハロゲン化水素酸のような無機酸と、又は、例えば非置換又はハロゲンで置換されている、 $C_1 - C_4$ アルカンカルボン酸、例えば酢酸のような；飽和又は不飽和のジカルボン酸、例えばシュウ酸、コハク酸、マレイン酸又はフマル酸のような；ヒドロキシカルボン酸、例えばグリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸又はクエン酸のような；アミノ酸、例えばアスパラギン酸又はグルタミン酸のような、有機カルボン酸と、又は $C_1 - C_4$ アルキルスルホン酸、例えばメタンスルホン酸若しくは非置換又は置換されている(例えばハロゲンで)アリールスルホン酸のような、有機スルホン酸と形成される。ハロゲン化水素酸、マレイン酸及びメタンスルホン酸と形成された塩が好ましい。塩は通常の方法を用いて、有利には低級アルコールのような、エーテル又はアルコール含有溶媒存在下で、形成することができる。後者の溶液から、エーテル、例えばジエチルエーテル又は石油エーテルで、塩を沈殿させることができる。得られる塩は、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウムで処理して、遊離化合物に変換できる。これらの又は別の塩を得られた化合物の精製に用いることもで

40

50

きる。

【0164】

遊離化合物とそれらの塩の形態にある化合物との緊密な関係を考慮して、そのようなことが状況において可能若しくは適切であるならば、ある化合物を参照するときはいつでも、対応する塩も意図されている。

【0165】

それらの塩を含む、化合物はそれらの水和物の形態で得ることも、又はそれらの結晶化に用いた別の溶媒和物を含むこともできる。

【0166】

更に、式(I)の化合物は、適切な放射性標識の何れかで標識化して得ることができる。適切な放射性標識の例は、トリチウム(^3H)及び炭素放射性同位体、例えば ^{14}C を包含するが、薬物動体学的研究において通常用いられている適切な非毒性放射性標識の何れかをもちいることができる。有機化合物上に放射性標識を取り込む方法は、当業者によく知られている。

【0167】

^3H 及び ^{14}C で標識されている化合物が、対応する非標識化形態に比べて、アデノシン A_1 、 $\text{A}_{2\text{A}}$ 、 $\text{A}_{2\text{B}}$ 、及び A_3 受容体サブタイプに対して結合親和性を有していることが当該技術分野で確立されているので、式(I)の標識化化合物を、アデノシン受容体、特にアデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体に関連する生物活性を検討するための放射性リガンドとして用いることができる。

【0168】

上記のように、本発明の化合物はアデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体拮抗薬である。従って、本発明は哺乳動物におけるアデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体活性の調節の方法を提供し、その方法は調節を必要とする哺乳動物に式(I)の化合物の治療有効量を投与することを含んでいる。

【0169】

更に、式(I)の化合物は、アデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体が介在する疾患の治療のために用いることができる。従って、そのような化合物を、うつ病、認識機能疾患、及びパーキンソン病のような神経変性疾患のような中枢神経系の疾患、アルツハイマー病におけるような老年性認知症、精神病及び卒中；注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)のような注意関連障害；錐体外路症候群、例えば、緊張異常、静座不能、疑似パーキンソン病及び遅発性ジスキネジア；及び下肢静止不能症候群(RLS)及び睡眠時周期的脚運動(PLMS)のような異常運動の疾患；肝硬変、及び線維症及び脂肪肝；強皮症のような疾患における皮膚線維症の治療；及び中毒性拳動の軽減のために、それを必要とする哺乳動物に本発明化合物の治療有効量を投与することによって、治療的に用いることができる。特に、本発明の化合物を、パーキンソン病のような神経変性疾患による運動機能障害を改善するために用いることができる。

【0170】

更なる態様では、本発明は、少なくとも1つの式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量、及び1つ又はそれ以上の医薬品の同時投与、例えば併用又は連続投与を含む上で定義するような方法を提供する。当該医薬品は、パーキンソン病の治療に有用な薬剤、例えばL-DOPA；キンピロール(quinpirol)、ロビニロール(ropinirole)、プラミペキソール(pramipexole)、ペルゴリド(pergolide)及びブロモクリプチン(bromocriptine)のような、ドーパミン作動薬、特にドーパミン D_2 作動薬、例えばアポモルフィン；デプレニル(deprenyl)及びセレギリン(selegiline)のような、モノアミン酸化酵素B(MAO-B)の阻害剤；カルビドパ(carbidopa)及びベンセラジド(benserazide)のような、DOPAデカルボキシラーゼ阻害薬(DCI)；又はトルカポン(tolcapone)及びエンタカポン(entacapone)のような、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害薬；である。

【0171】

本発明は、下肢静止不能症候群(RLS)及び睡眠時周期的脚運動(PLMS)を治療

10

20

30

40

50

する方法も提供し、その方法は、少なくとも1つの式(I)の化合物を、レボドパ(levodopa)/カルビドパ、レボドパ/ベンセラジド、ドーパミン作動薬、ベンゾジアゼピン、オピオイド、抗けいれん薬又は鉄のような、RLS又はPLMSの治療に有用な1つ又はそれ以上の治療薬剤と共に、それを必要とする患者に併用投与することを含んでいる。

【0172】

本明細書で用いられているような用語「1つ又はそれ以上」は、1～3つの異なった物質/治療薬、好ましくは1つの薬剤、を本発明の方法により用いることを意味している。1つの薬剤を式(I)の1つの化合物と組み合わせて用いることが好ましい。

【0173】

コード番号、一般名又は商標名で同定されている治療薬の構造は、標準的な要約書「The Merck Index」の現行版から又はデータベース、例えば、Patents International (例えば、IMS World Publications) から得ることができる。

10

【0174】

本発明は更に、本発明の化合物の治療有効量を、単独で又は1つ以上の薬学的に許容される担体と組み合わせて含有している医薬組成物を提供する。

【0175】

本発明による医薬組成物は、アデノシンA_{2A}受容体が介在する疾患を治療するために、経口又は経直腸のような、経腸、経皮及び非経口でヒトを含む、哺乳動物に投与するのに適しているものである。このような疾患は、これに限定されないが、うつ病、認識機能疾患、及びパーキンソン病のような神経変性疾患のような中枢神経系の疾患、アルツハイマー病におけるような老年性認知症、精神病及び卒中；注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)のような注意関連障害、錐体外路症候群、例えば、緊張異常、静座不能、疑似パーキンソン病及び遅発性ジスキネジア；及び下肢静止不能症候群(RLS)及び睡眠時周期的脚運動(PLMS)のような異常運動の疾患；肝硬変、及び線維症及び脂肪肝；強皮症のような疾患における皮膚線維症；及び常習行為の軽減を包含している。特に、本発明の化合物を、パーキンソン病のような神経変性疾患による運動機能障害を改善するために用いることができる。

20

【0176】

従って、本発明の化合物は、その治療有効量を、経腸又は非経口適用に適している賦形剤又は担体と併用又は混合して含有している医薬組成物の製造に用いることができる。活性成分を、a)希釈剤、例えば、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び/又はグリシン；b)滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム又はカルシウム塩、及び/又はポリエチレングリコール；錠剤にはc)結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプン糊、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はポリビニルピロリドン；所望によりf)崩壊剤、例えば、デンプン類、寒天、アルギン酸又はそのナトリウム塩、又は発泡剤混合物；及び/又はe)吸収剤、着色剤、着香剤及び甘味剤；と共に含有している錠剤及びゼラチンカプセルが好ましい。

30

【0177】

注射用組成物は水性等張溶液又は懸濁液が好ましく、そして坐薬は脂肪乳剤又は懸濁液から有利に製造される。

40

【0178】

当該組成物は滅菌され、そして/又は、保存、安定化、湿潤、又は乳化剤、溶解補助剤、浸透圧を調節するための塩及び/又は緩衝剤のようなアジュバントを含有していてもよい。更に、これらは別の治療に有効な物質を含有していてもよい。当該組成物はそれぞれ、通常の攪拌、顆粒化又は被膜方法に従って製造される。

【0179】

経皮適用に適した製剤は、本発明の化合物の治療有効量を担体と共に含有している。有利な担体は、宿主の皮膚の通過を補助するための、吸収可能な薬学的に許容される溶媒を包含する。特徴的に、経皮デバイスは、裏打ち部分、担体を含んでもよい化合物を含

50

有している貯蔵部、選択的に、長期にわたり、制御された所定の速度で宿主の皮膚に化合物を送達する速度制御バリア、及びデバイスを皮膚に固定する手段を含んでいる包帯の形態である。

【0180】

本発明の化合物は、インヒラー、吸入器、噴霧器若しくは加圧バック、又はエアゾールスプレーを送達するその他の手段から吸入によって投与することができる。加圧バックは、二酸化炭素又はその他の適当なガスのような適当な高圧ガスを用いることができる。加圧エアゾールの場合には、定量を送達する値を提供することによって、投与単位を決定できる。インヒラー、吸入器、及び噴霧器は、Remington's Pharmaceutical Sciences 18th edition (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa. のような医薬品参考書に十分に記

10

載されている。

【0181】

治療に用いるために必要な本発明の化合物の量は、選ばれた特定の塩によるばかりでなく、投与の経路、治療する疾患の特性及び患者の年齢及び症状によっても変わるだろう。そして最終的に投与を行う医師又は臨床医の判断によって決まるだろう。一般に、適切な用量は、約 0.01 mg/kg/day ~ 約 1000 mg/kg/day の範囲、好ましくは 0.1 mg/kg/day ~ 約 100 mg/kg/day の範囲、そしてより好ましくは 1 mg/kg/day ~ 30 mg/kg/day の範囲であろう。一般に、治療を化合物の最適な用量より低い用量で開始する。その後、そのような状況下で最適な効果に到達するまで少量ずつ増やして用量を増加させる。

20

【0182】

約 50 kg の哺乳動物に対する単位用量は、約 5 mg ~ 500 mg 、有利には約 50 mg ~ 1500 mg の有効成分を含有できる。式 (I) の化合物の治療有効用量は、温血動物 (哺乳動物) の種、体重、年齢及び個々の状態によって、投与形態によって、そして含まれている化合物によって決まる。

【0183】

望ましい用量は、都合よく単回用量又は、適切な間隔で、例えば1日当たり、2回、3回、4回又はそれ以上のサブ用量として、投与される分割用量にすることができる。本明細書の上記に列挙されている範囲より上又は下の用量は、本発明の範囲内であって、所望及び必要に応じて、個々の患者に投与することができる。

30

【0184】

L-DOPA、ドーパミン作動薬、特にドーパミン D_2 作動薬、例えばアボモルフィン；MAO-B阻害薬；DCI阻害薬；及びCOMT阻害薬の用量及び投与計画は、患者の年齢、性別及び状態及び疾患の重症度を考慮に入れて、承認されている用量及び投与計画、例えば添付文書を考慮した担当医によって決定されるだろう。式 (I) の化合物及びその他の治療薬とが組み合わされて投与されるときには、その成分のより低い用量が、単独治療として投与される成分の用量に比べて、有効であることが予想される。

【0185】

従って、本発明は、うつ病、認識機能疾患、及びパーキンソン病のような神経変性疾患のような中枢神経系の疾患、アルツハイマー病におけるような老年性認知症、精神病及び卒中；注意欠陥障害 (ADD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD) のような注意関連障害、錐体外路症候群、例えば、緊張異常、静座不能、疑似パーキンソン病及び遅発性ジスキネジア、及び下肢静止不能症候群 (RLS) 及び睡眠時周期的脚運動 (PLMS) のような異常運動の疾患；肝硬変、及び線維症及び脂肪肝；強皮症のような疾患における皮膚線維症を含む、アデノシン A_{2A} 受容体が介在する疾患の治療；及び常習行為の軽減のための、上記のような医薬組成物を提供する。特に、本発明の化合物は、パーキンソン病のような神経変性疾患による運動機能障害を改善するために用いることができる。

40

【0186】

医薬組成物は、上で定義したような本発明の化合物の治療有効量を、単独又はその他の治療薬、例えばそれぞれが当該技術分野において報告されているような有効治療用量で、

50

との組み合わせの何れかで、含有することができる。このような治療薬は、パーキンソン病の治療において有用な薬剤、例えば、ドーパミン、ドーパミン作動薬、特にドーパミン D_2 作動薬、例えばアポモルフィン；モノアミン酸化酵素 B (MAO-B) の阻害薬；DOPA デカルボキシラーゼ阻害薬 (DCI)；又はカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害薬；及びレボドパ/カルビドパ、レボドパ/ベンセラジド、ドーパミン作動薬、ベンゾジアゼピン、オピオイド、抗けいれん薬又は鉄のような、RLS 又は PLMS の治療に有用な薬剤である、医薬品を含有する。

【0187】

上記のように、本発明の化合物は同一の若しくは異なる投与ルートで別々に又は同一の医薬製剤中で一緒に、その他の有効成分と同時に、その前に又は後にのいずれかで投与することができる。

10

【0188】

従って、本発明は、本発明の化合物の治療有効量を、好ましくは、パーキンソン病の治療において有用である薬剤、例えば、ドーパミン、ドーパミン作動薬、特にドーパミン D_2 作動薬、例えばアポモルフィン；モノアミン酸化酵素 B (MAO-B) の阻害薬；DOPA デカルボキシラーゼ阻害薬 (DCI)；又はカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害薬；及びレボドパ/カルビドパ、レボドパ/ベンセラジド、ドーパミン作動薬、ベンゾジアゼピン、オピオイド、抗けいれん薬又は鉄のような、RLS 又は PLMS の治療に有用な薬剤である医薬品から選ばれる別の治療薬の治療有効量と組み合わせ含有している、医薬組成物を提供する。

20

【0189】

本発明は、別々に併用投与できる化合物の組み合わせによる治療に関連する態様を有しているので、本発明はキット形態にある、異なった医薬組成物の組み合わせにも関する。このキットは、2つ又はそれ以上の異なった医薬組成物、例えば：(1) 式 (I) の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、+ 薬学的に許容される担体又は希釈剤を含有している組成物；及び(2) パーキンソン病の治療に有用な薬剤、又はRLS 又はPLMS の治療において有用である薬剤である医薬品 + 薬学的に許容される担体又は希釈剤を含有している組成物：を含んでいる。(1) 及び(2) の量は、別々に併用投与すると、有益な治療効果(複数を含む)が達成されるような量である。キットは、その各区画が(1) 又は(2) を含有している複数の剤形(例えば錠剤)を収容している、分かれたボトル又は分かれたフォイルパッケージのような、別々の組成物を収容するための容器を含んでいる。もしくは、有効成分含有剤形を分離するのではなく、キットはそれぞれが別の剤形を順番に含有している全用量を収容している別々の区画を含んでいる。このタイプのキットの例は、それぞれの個別のプリスターが2つ(又はそれ以上)の錠剤、すなわち、1つ(又はそれ以上)の錠剤が医薬組成物(1)、そして二番目(又はそれ以上)の錠剤が医薬組成物(2)を収容している、プリスターパックである。通常、キットは別々の成分の投与についての説明書を含有している。別々の成分を異なった剤形(例えば、経口及び非経口)で投与することが好ましいときに、異なった投与間隔で投与される場合に、或いは組み合わせの個々の成分の滴定を処方医師が行うのが好ましい場合に、このキット形態は特に有利である。従って、本発明のこの場合にキットは：

30

40

(1) 第1剤形中に、式 (I) の化合物の治療有効量、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含有している組成物；
(2) 第2剤形中に、パーキンソン病の治療において有用な薬剤、又はRLS 又はPLMS の治療において有用な薬剤である医薬品を、投与によって有益な効果が達成されるような量で、並びに薬学的に許容される担体又は希釈剤を含有している組成物；及び
(3) 当該第1及び第2剤形を収容する容器：
を含むことができる。

【0190】

本発明は更に、薬剤として使用するための上記のような医薬組成物に関する。

【0191】

50

従って、本発明は更に、上記のような医薬組成物又は組合わせの、うつ病、認識機能疾患、及びパーキンソン病のような神経変性疾患のような中枢神経系の疾患、アルツハイマー病におけるような老年性認知症、精神病及び卒中；注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）のような注意関連障害、錐体外路症候群、例えば、緊張異常、静座不能、疑似パーキンソン病及び遅発性ジスキネジア、及び下肢静止不能症候群（RLS）及び睡眠時周期的脚運動（PLMS）のような異常運動の疾患；肝硬変、及び線維症及び脂肪肝；強皮症のような疾患における皮膚線維症を包含するアデノシン A_{2A} 受容体が介在する疾患を治療；並びに常習行為を軽減する薬剤の製造のための使用に関する。特に、本発明の化合物は、パーキンソン病のような神経変性疾患による運動機能障害を改善するために用いることができる。

10

【0192】

従って、本発明は、薬剤として使用するための式（I）の化合物、アデノシン A_{2A} 受容体が介在する疾患を治療するための医薬組成物を製造するための式（I）の化合物の使用、及び式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される希釈剤又は担体を一緒に含有している、アデノシン A_{2A} 受容体が介在する疾患において使用するための医薬組成物にも関する。

【0193】

最後に、本発明は、式（I）の化合物及びパーキンソン病の治療において有用な薬剤、又はRLS或いはPLMSの治療において有用な薬剤である医薬品の組合わせの治療有効量を投与することを含む、方法又は使用を提供する。

20

【0194】

究極的には、本発明は本明細書に記載のような医薬組成物の形態にある式（I）の化合物を投与することを含む、方法又は使用を提供する。

【0195】

上記の特性は哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又は単離された臓器、組織及びそれらの調製物を有利に用いるインビトロ及びインビボ試験で実証できる。当該化合物は、溶液、例えば好ましくは水溶液の形態でインビトロに、そして経腸的に、非経口的に、有利には経静脈的に、例えば懸濁液として、又は水溶液中の何れかでインビボで適用することができる。インビトロでの用量は約 10^{-2} モル $\sim 10^{-9}$ モル濃度の範囲でよい。インビボでの治療有効量は、投与の経路によって、約 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 1000 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは約 $0.1 \text{ mg/kg} \sim 1000 \text{ mg/kg}$ 、より好ましくは約 $1 \text{ mg/kg} \sim 30 \text{ mg/kg}$ に及んでもよい。

30

【0196】

本発明による化合物の活性は、当該技術分野においてよく記載されている、例えば本明細書の以下に記載されているような、方法を用いて評価することができる。

【0197】

CHO膜の調製

Klotz et al. (Naunyn-Schmied. Arch Pharm. 1998, 357:1-9) に既に記載されている方法に従って、ヒトのアデノシン受容体をCHO細胞にトランスフェクトした。すなわち、10%のウシ胎仔血清、ペニシリン（ 100 U/ml ）、ストレプトマイシン（ $100 \mu\text{g/ml}$ ）、L-グルタミン（ 2 mM ）及びジェネティシン（ $G418$ 、 0.2 mg/ml ）を含有している、ダルベッコ変法イーグル培地中で栄養混合物F12（DMEM/F12）を用いて、ヌクレオシド無しで、5%の CO_2 /95%空気中、37℃で細胞を粘着生育して保持する。膜調製のために、培養培地を除去し、細胞をリン酸緩衝食塩水で洗浄して、T75フラスコから氷冷高張性緩衝液（ 5 mM Tris HCl 、 1 mM EDTA 、 $\text{pH } 7.4$ ）中へ擦り取る。細胞懸濁液をポリトロンで均質化して、ホモジネートを $1000 \times g$ で10分間回転し、次いで上澄液を $100,000 \times g$ で30分間遠心分離する。膜ペレットを、 A_1 アデノシン受容体については 50 mM の Tris HCl 緩衝液（ $\text{pH } 7.4$ ）に、 A_{2A} アデノシン受容体については 50 mM の Tris HCl 、 10 mM の MgCl_2 （ $\text{pH } 7.4$ ）に、 A_{2B} 及び A_3 アデノシン受容体について

40

50

は 50 mM の Tris HCl、10 mM の MgCl₂、1 mM の EDTA (pH 7.4) に懸濁する。

【0198】

ヒトクローン化 A₁、A_{2A}、A_{2B} 及び A₃ アデノシン受容体結合試験

新たに合成された化合物全てを、それらのヒト A₁、A_{2A}、A_{2B} 及び A₃ アデノシン受容体に対する親和性を評価するために試験した。[³H] DPCPX のヒト組み換え A₁ アデノシン受容体でトランスフェクトした CHO 細胞への置き換え実験を、希釈した膜 (50 µg のタンパク質 / 試験) 及び少なくとも 6 ~ 8 の異なった濃度の試験拮抗薬を培養して、25 で 120 分間実施する (Varani et al., Mol. Pharmacol., 2000, 57:968-975)。10 µM の CHA の存在下で非特異的結合を測定する。これは常に総結合の 10 % である。

[³H] ZM241385 のヒト組み換え A_{2A} アデノシン受容体でトランスフェクトした CHO 細胞への結合実験を、膜 (50 µg のタンパク質 / 試験) の懸濁液及び少なくとも 6 ~ 8 の異なった濃度の検討拮抗薬を用い、4 で 60 分間の培養時間で実施する。1 µM の ZM241385 の存在下で非特異的結合を測定する。これは総結合の約 20 % である。

[³H] MRE-2029F20 のヒト組み換え A_{2B} アデノシン受容体でトランスフェクトした CHO 細胞への競合結合実験を、希釈した膜 (50 µg のタンパク質 / 試験) 及び少なくとも 6 ~ 8 の異なった濃度の被試験化合物を 4 で 120 分間培養して実施する。1 µM の MRE-3029F20 の存在下での結合として、非特異的結合を明らかにする。これは総結合の約 25 % である。

[³H] MRE-3008F20 のヒト組み換え A₃ アデノシン受容体でトランスフェクトした CHO 細胞への競合結合実験を、希釈した膜 (50 µg のタンパク質 / 試験) 及び少なくとも 6 ~ 8 の異なった濃度の被試験リガンドを 4 で 120 分間培養して実施する。1 µM の MRE-3008F20 の存在下での結合として、非特異的結合を明らかにする。これは総結合の約 25 % である。

結合して放射活性の無い細胞を、試験混合物を、マイクロ-メイト 196 細胞採取器 (Micro-Mate 196 cell harvester, Packard Instrument Co.) を用いて、ワットマン GF/B ガラスファイバーフィルター (Whatman GF/B glass fiber filter) でろ過して分離する。フィルターに結合した放射活性をマイクロシント 20 (Micro-Scint 20) を用いトップカウント (Top Count; 効率 57 %) 上でカウントする。

【0199】

ヒト A_{2A} アデノシン受容体でトランスフェクトした CHO 細胞中のサイクリック AMP 濃度の測定

ヒト A_{2A} アデノシン受容体でトランスフェクトした CHO 細胞を、リン酸緩衝化食塩水、及び希釈したトリプシンで洗浄して、200 g で 10 分間遠心分離する。CHO 細胞を含有しているペレット (1 × 10⁶ 細胞 / 試験) を 0.5 mL の培養混合物 (150 mM の NaCl、2.7 mM の KCl、0.37 mM の NaH₂PO₄、1 mM の MgSO₄、1 mM の CaCl₂、5 mM の HEPES、10 mM の MgCl₂、5 mM のブドウ糖; pH 7.4) に 37 で懸濁する。次いで、2.0 IU/mL のアデノシンデアミナーゼ及びホスホジエステラーゼ阻害剤として 0.5 mM の 4 - (3 - ブトキシ - 4 - メトキシベンジル) - 2 - イミダゾリジノン (Ro 20-1724) を添加して攪拌浴中、37 で 10 分間、前培養する。非拮抗薬の能力を、NECA (100 mM) が導入するサイクリック AMP 濃度の刺激の拮抗作用によって測定する。冷たい 6 % のトリクロ酢酸 (TCA) を添加して反応を終結する。TCA 懸濁液を 4 で 10 分間 2000 g で遠心分離して、上澄液を水飽和ジエチルエーテルで 4 回抽出する。最終水溶液を競合的タンパク質結合試験によりサイクリック AMP 濃度について試験する。サイクリック AMP の標準試料 (0 ~ 10 ピコモル) を、培養緩衝液 (0.1 M のトリス塩基、8.0 mM のアミノフィリン、6.0 mM の 2 - メルカプトエタノール (pH 7.4)) 及び [³H] サイクリック AMP を総容量 0.5 mL 含有している各試験管に添加する。先に肉牛副腎

から調製した結合タンパク質を、先に 4 で 150 分間培養した試料に添加して、活性炭を加えた後 10 分間、2000 g で遠心分離する。透明な上澄液を、4 mL のアトムライト液体シンチレーター (Atomlight liquid scintillator) でカウントして、Tri Carb Packard 2500 TR シンチレーションカウンター中で測定する。

【0200】

データ解析

タンパク質の濃度は、ウシアルブミンを標準として用いて、バイオラッド法 (Bio-Rad method; Bradford, Anal Biochem. 1976, 72:248-154) に従って測定する。阻害結合定数、 K_i 値は、Cheng & Prusoff の方程式 (Biochem. Pharmacol. 1973, 22:3099-3108) に従って、 IC_{50} の値から計算する：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [C^*] / K_D^*)$$

ここにおいて、 $[C^*]$ は放射性リガンドの濃度であり、そして K_D^* はその解離定数である。阻害実験のコンピュータ解析には、加重非線形最小 2 乗曲線適合プログラム LIGAND (Munson et al., Anal. Biochem. 1980, 107:220-239) を使用する。データは括弧内に 95% 信頼性を有する幾何平均として表す。

【0201】

A_{2A} 受容体に対する選択性は、別の受容体に対する K_i を、 A_{2A} 受容体に対する K_i で割ることによって算定できる。本発明の好ましい化合物は約 100 ~ 10,000 の範囲の選択性を有している。

【0202】

ラットにおけるハロペリドールが誘発するカタレプシー (強直症)

体重 175 ~ 200 g の雄性スプライングドーリーラット (Sprague-Dawley rats; Charles River, Calco, Italy) を用いる。動物を鉛直格子試験について試験する 90 分前に、ドーパミン受容体拮抗薬であるハロペリドールの皮下投与 (1 mg / kg, s.c.) によって、カタレプシーの状態を誘発する。この実験のために、ベンチデールによって約 70 度の角度で置いてある 25 x 43 のプレキシガラスゲージの金網カバーの上にラットを載せる。ラットを格子の上に全ての肢を外転させ広げさせて載せる (「カエルの姿勢」)。このような不自然な姿勢を用いることはカタレプシーについてのこの試験の特異性のために必須である。肢の配置から、最初の片方の肢の完全な移動 (下降潜在) までの時間を最大 120 秒間測定する。

【0203】

評価段階にある選択的 A_{2A} アデノシン拮抗薬を動物を採点する 1 及び 4 時間前に、0.03 ~ 3 mg / kg の用量範囲で経口投与する。

【0204】

ラットにおける内側前脳束の 6-OHDA による損傷

プロトコール A :

体重 275 ~ 300 g の成熟雄性スプライングドーリーラット (Charles River, Calco, Como, Italy) を全ての実験で用いる。ラットを 1 ケージ当たり 4 匹を 1 群にして格納し、制御された温度下及び 12 時間の明 / 暗サイクル下で、自由に餌及び水を摂取させる。手術の前日に、ラットを、一晩、水は不断に与えて、絶食させる。

【0205】

内側前脳束の 6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) による片側性損傷を、Ungers tedt et al. (Brain Research, 24, 485-493, 1970; European Journal of Pharmacology, 5, 107-110, 1968) に記載の方法に従い、少し改変して、実施する。すなわち、動物を抱水クロラル (400 mg / kg, i.p.) で麻酔して、ノルアドレナリン末端による毒素の吸収を阻害するために 6-OHDA 注射の 30 分前にデシプラミン (desipramine) (10 mpk, i.p.) で処置する。次いで、動物を定位フレーム上に載せる。頭蓋骨を覆う皮膚を反射して、Pellegrino et al. (A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain, 1979, New York: Plenum Press) のアトラスに従って、定位座標 [十字縫合から - 2.2 後方 (AP)、十字縫合から + 1.5 外側 (ML)、硬膜から 7.8 腹側 (DV)] を取る。

次いで、損傷部位上の頭蓋骨に穿頭孔を設けて、ハミルトン注射器に取り付けた針を左の内側前脳束（MFB）内に下ろす。8 μ g の 6-OHDA-HCl を、抗酸化剤として 0.05% のアスコルビン酸を含有する 4 μ L の食塩水に溶解して、輸液ポンプを用いて 1 μ L / 1 分の一定流速で注入する。更に 5 分後、針を抜き、手術傷を閉じて、動物を 2 週間放置して回復させる。

【0206】

損傷の 2 週間後、ラットに L-DOPA（50 mg / kg、ip）及びベンセラジド（Benserazide）（25 mg / kg、ip）を投与して、自動ロータメータにより 2 時間の試験時間内で定量した完全対側回転数（プライミング試験）に基づいて選択した。少なくとも 200 完全回転 / 2 時間を示さない何れのラットもこの検討に包含しない。

10

【0207】

選択したラットに、プライミング試験（最大ドーパミン受容体過敏性）の 3 日後に試験薬剤を投与する。新規な A_{2A} 受容体拮抗薬を、L-DOPA（4 mpk、ip）及びベンセラジド（4 mpk、ip）の閾値下用量の注射前の異なった時点（すなわち、1、6 及び 12 時間）に 1 ~ 30 mg / kg の範囲の用量レベルで経口投与して、旋回運動を評価する。

【0208】

プロトコール B：

体重 255 \pm 15 g の成熟雄性スブラグドローラット（Harlan UK Ltd., Bicester, Oxon, UK）を全ての実験で用いる。ラットを 1 ケージ当たり 5 匹を 1 群にして格納し、そして制御された温度下及び 12 時間の明 / 暗サイクル下で、RM1（E）SQC（Special Diets Services, Witham, UK）の広範齧歯動物用食餌を不断に与え、水を自由に飲ませる。

20

【0209】

試験化合物の既知量を、賦形剤、すなわちプロピレングリコール / ポリエチレングリコール（PEG 400） / グルコース（D5W） - 15 / 15 / 70 v %、の最終容量の約 10% と最初に乳鉢及び乳棒で湿式研削して投与用に製剤化する。適当に湿潤したら、残りの賦形剤の約 30% を加え、最大 10 分間攪拌してから、約 5 分間超音波で処理する。この工程を 2 回繰り返して、残りの賦形剤を用いて 0.6、2 及び 6 mg / mL の均一な懸濁液を作る。補正因子は利用しない。全ての試験物質製剤は透明から淡褐色の懸濁液であり、室温で保存して投与するまで光から保護する。試験化合物の投与容量は、それぞれが 3、10、及び 30 mg / kg の用量をもたらす、5 mL / kg である。

30

【0210】

アポモルフィン塩酸（HCl）半水和物（Sigma, UK）の既知量を、0.9% w / v の塩化ナトリウム（Baxter Healthcare Ltd., UK）に溶解して投与用に製剤化して、0.02 mg / mL の透明な無色の溶液を作成する。水含量に対するアポモルフィン HCl の用量を補正できるように、1.03 の補正因子を利用する。全ての製剤はそれぞれの投与日に新しく調製して、使用するまで室温で光を避けて保存する。アポモルフィンの投与容量は 1 mL / kg である。

【0211】

6-OHDA 臭化水素塩（HBr、Sigma, UK）の既知量をアスコルビン酸（Aldrich Chemical Co., UK）を含有する 0.9% w / v の滅菌塩化ナトリウムに溶解して投与用に製剤化して、3 mg / mL の溶液を作成する。デシブラミン HCl（Sigma, UK）の既知量を滅菌水（Baxter Healthcare, UK）に溶解して投与用に製剤化して、25 mg / mL の溶液を作成する。パルギリン（Pargylin）HCl（Sigma, UK）の既知量を滅菌水に溶解して投与用に製剤化して、50 mg / mL の溶液を作成する。6-OHDA、デシブラミン HCl 及びパルギリン HCl の製剤化の間に補正因子は利用しない。全ての溶液は各手術日に新たに調製して、使用するまで室温で光を避けて保存する。

40

【0212】

酸素中のイソフルオリンで麻酔する直前、各ラットにデシブラミン（25 mg / kg、

50

i . p .) 及びパルグリン H C L (5 0 m g / k g 、 i . p .) の用量を投与する。頭皮を剃髪したのち、Paxinos and Watson (1986) のアトラスに従って、頭を定位フレームに固定する。正中線の縦切開を行い、皮弁を後退させて頭蓋骨の表面を露呈する。顕微鏡操作を用いて、左側内側前脳束上 (定位座標 : 十字縫合から A P - 3 . 8 m m ; L 1 . 0 m m) にドリルで穿頭孔を開ける。注入カニューレ (注入液を抜いた) の先端を頭蓋骨の表面の 8 m m 下の深さに下げて、先端を内側前脳束内に位置させる。6 - O H D A H B A (6 μ g / 2 μ L) を 5 分かけて注入し、カニューレをさらに 5 分間置いておく。カニューレを除去した後、頭皮の傷を縫合して閉じる。麻酔から覚める前に、動物に 0 . 2 m g / k g のメタカム (Metacam) を投与して、3 匹以下の群で引き続く回復期間の間格納し、行動試験開始の前に少なくとも 1 4 日間かけて回復させる。

10

【 0 2 1 3 】

動物の損傷後回復の初期体重減少期間における有意な全身衰弱状態を予防するために、それぞれのラットを、ひまわりの種、レーズン、新鮮バナナの切片、ウィータビックス (weetabix) 及び温水に浸した R M 1 (E) S Q C 、及び脱水症の場合には皮下体液にアクセスできるようにする。

【 0 2 1 4 】

1 5 チャンネルのロトメトリーシステム (Rotometry System ; Letica Scientific Instruments , Barcelona , Spain) を巡回試験に用いる。アポモルフィンによる行動試験の前に、各ラットをロトメトリーボウル (直径 2 4 c m) 中の巡回ハーネスに載せて、5 分間自発回転させる。各ラットについて、逆時計方向の回転数から時計方向の回転数を差し引いて、正味の自発同側 (逆時計方向) 回転数を求める。自発回転の直後に、各ラットをアポモルフィン H C L (0 . 3 m g / k g 、 i p) で試験する。時計方向及び逆時計方向の回転をアポモルフィン投与後 6 0 分間自動的に記録する。

20

【 0 2 1 5 】

回転試験 (D a y 1 4 P O) についての投与前対側基準値に基づいて投与前に、動物を任意に治療群に割り振る。平均アポモルフィン応答が全治療群でほぼ同等になるように割り振る。アポモルフィン投与後 6 0 分以内に、2 0 0 回又はそれ以上回転する動物だけを検討に組み込む。

【 0 2 1 6 】

割り振られた動物のそれぞれに、2 1 日及び 3 0 日目 (Days 21 and 30 P O) 前後に試験化合物又は賦形剤を、強制的に経管で、単回腹腔内用量を投与する (急性用量) 。2 8 日及び 2 9 日目前後 (Days 28 and 29 P O) に、それぞれの動物に、強制的に経管で、腹腔内用量を 2 回投与し (慢性用量) 、それぞれの注入は約 8 時間離す。回転行動の評価を 2 1 日及び 3 0 日目 (Days 21 and 30 P O) 前後に、アポモルフィン H C L の閾値用量 (0 . 0 2 m g / k g 、 i . p .) を各動物に投与した直後に実施する。行動試験を試験化合物又は賦形剤投与後約 9 0 分を実施して、治療効果を調べる。

30

【 0 2 1 7 】

本発明の例示では、実施例 4 、 2 9 及び 3 0 の化合物が、それぞれ約 1 n M 、約 2 8 n M 及び約 5 n M の K_i 値で、ヒトアデノシン A_{2A} 受容体と結合している。更に、図 1 で例示されているように、実施例 3 0 の化合物は、アポモルフィンの閾値用量 (0 . 0 2 m g / k g 、 i . p .) を投与した 6 - O H D A 損傷ラットにおける試験において、3 0 m g / k g での対側回転数の有意な増加 (2 2 8 \pm 3 8 ; p 0 . 0 5) を示している。

40

【 0 2 1 8 】

本明細書で開示されている実施例は発明を説明することを意図して、それを限定するものとは見なされない。他に言及されない限り、全ての蒸発は、減圧下、好ましくは約 1 0 m m H g と 1 0 0 m m H g の間で実施される。最終生成物、中間体及び出発物質の構造は、標準的な分析方法、例えば、微量分析、融点 (m . p .) 及び分光学的特性、例えば、M S 、 I R 及び N M R によって確認される。用いられている略号は、当該技術分野において慣習として認められているものである。

【 実施例 1 】

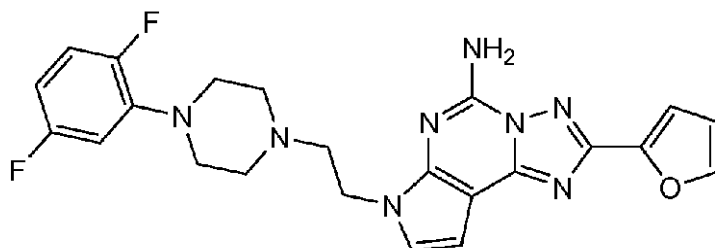
50

【0219】

7 - (2 - (4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、方法 A

【0220】

【化014】



10

【0221】

A . 7 - [2 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミン

NaH (0 . 6 1 8 g 、 1 5 . 4 5 ミリモル) の無水 DMF (1 5 m L) 懸濁液に、0 で、4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミン (2 g 、 1 1 . 8 6 ミリモル) の無水 DMF (5 m L) 溶液を徐々に加える。混合物を N₂ 雰囲気下、この温度で 1 5 分間攪拌し、次いで (2 - プロモエトキシ) - t - ブチルジメチルシラン (4 . 0 m L 、 1 8 . 6 4 ミリモル) を 0 で加える。混合物を RT で 1 晩攪拌する。反応混合物を水に注下して、酢酸エチル (EtOAc ; 4 回) で抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥し、ろ過して、真空下で濃縮する。粗生成物を、EtOAc / シクロヘキサン (1 / 1) を溶出液として用いる、フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、7 - [2 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミンが、白色針状晶として得られる。

20

LC / MS (M + 1 = 3 2 7) 。

¹H NMR (CDCl₃ 、 4 0 0 MHz) - 0 . 0 8 (s 、 6 H) 、 0 . 8 4 (s 、 9 H) 、 3 . 8 8 (t 、 2 H 、 J = 5 . 2 Hz) 、 4 . 1 7 (t 、 2 H 、 J = 5 . 2 Hz) 、 4 . 8 9 (s 、 2 H 、 NH₂) 、 6 . 3 5 (d 、 1 H 、 J = 3 . 6 Hz) 、 6 . 9 6 (d 、 1 H 、 J = 1 6 Hz) 。

30

【0222】

B . フラン - 2 - カルボン酸 N' - { 2 - アミノ - 7 - [2 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ヒドラジド

標題 A の化合物、7 - [2 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミン (1 0 0 m g 、 0 . 3 ミリモル) 及び 2 - フロ酸ヒドラジド (7 6 m g 、 0 . 6 ミリモル) を 3 m L の n - ブタノール中に取り込む。混合物を N₂ 雰囲気下、1 2 0 で 2 時間攪拌する。溶媒を真空下で蒸発して、残渣を EtOAc / MeOH (9 5 / 5) を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、フラン - 2 - カルボン酸 N' - { 2 - アミノ - 7 - [2 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ヒドラジドが得られる。

40

LC / MS (M + 1 = 4 1 7) 。

¹H NMR (CDCl₃ 、 4 0 0 MHz) - 0 . 0 8 (s 、 6 H) 、 0 . 8 4 (s 、 9 H) 、 3 . 8 5 (t 、 2 H 、 J = 4 . 8 Hz) 、 4 . 1 2 (t 、 2 H 、 J = 4 . 8 Hz) 、 4 . 8 1 (b r s 、 2 H 、 NH₂) 、 6 . 2 6 (d 、 1 H 、 J = 2 . 4 Hz) 、 6 . 5 1 (m 、 1 H) 、 6 . 7 4 (d 、 1 H 、 J = 2 . 4 Hz) 、 7 . 2 0 (d 、 1 H 、

50

J = 2.8 Hz)、7.27 (d、1H、J = 2.8 Hz)、7.49 (s、1H)。

【0223】

C. 2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル} エタノール

標題Bの化合物、フラン - 2 - カルボン酸 N' - {2 - アミノ - 7 - [2 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 7H - ピロロ[2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル} - ヒドラジド (2 g、4.8ミリモル)、N, O - ビス(トリメチルシリル) アセトアミド (6.10 g、30ミリモル) 及びヘキサメチルジシラジド (5 mL) の混合物を、120 に1晩加熱する。揮発物を真空下で除去し、残渣を10 mLのEtOHに溶解して、2 mLの6N塩酸 (HCl) 水溶液を0 で加える。反応混合物をRTで0.5時間攪拌する。沈殿物をろ取すると、2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル} エタノールが白色の固体として得られる。

LC/MS (M + 1 = 285)。

¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 3.74 (t、2H、J = 6.4 Hz)、4.18 (t、2H、J = 6.4 Hz)、6.59 (d、1H、J = 3.6 Hz)、6.72 (m、1H)、7.13 (d、1H、J = 3.6 Hz)、7.21 (d、1H、J = 3.2 Hz)、7.51 (br s、2H、NH₂)、7.92 (s、1H)。

【0224】

D. 2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル} エチルメタンスルホネート

標題Cの化合物、2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル} エタノール (15 g、5.28ミリモル) の無水THF (45 mL) 溶液に、TEA (75 mL)、ピリジン (75 mL) 及び塩化メタンスルホニル (0.6 mL、7.75ミリモル) を、0 で加える。混合物をN₂ 雰囲気下、RTで12時間攪拌する。溶媒を真空下で蒸発して、残渣をEtOAcを溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル} エチルメタンスルホネートが白色の固体として得られる。

LC/MS (M + 1 = 363.4)。

¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 3.07 (s、3H)、4.47 (t、2H、J = 5.2 Hz)、4.59 (t、2H、J = 5.2 Hz)、6.65 (d、1H、J = 3.6 Hz)、6.72 (dd、1H、J = 3.2 Hz 及び 1.6 Hz)、7.18 (d、1H、J = 3.6 Hz)、7.20 (d、1H、J = 3.2 Hz)、7.60 (s、2H)、7.92 (d、1H、J = 1.2 Hz)。

【0225】

E. 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩

2, 5 - ジフルオロアニリン (0.03モル) 及びビス - (2 - クロロエチル) アミン塩酸塩 (0.03モル) を、キシレン (50 mL) 及びNMP (15 mL) に懸濁する。混合物を攪拌しながら130 にて25時間攪拌し、次いでRTまで冷却して、溶媒を蒸発する。残渣を水に溶解して、1当量の2N水酸化ナトリウム水溶液 (NaOH) を加える。混合物をジクロロメタン (DCM) で抽出して、有機層を無水MgSO₄ で乾燥し、ろ過して、真空下で蒸発乾固する。残渣をアセトンに溶解してジエチルエーテル (Et₂O) 中の1当量のHClを加える。沈殿した生成物をろ取してイソプロパノールから再結晶すると、1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩が得られる。

m.p. 195

LC/MS (M + 1 = 199.1)。

¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 3.22 (m、4H)、3.28 (m、4H)、6.83 (m、1H)、6.97 (m、1H)、7.22 (m、1H)、9

. 46 (br s、NH)。

【0226】

F. 7 - (2 - (4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

標題Dの化合物、2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル} エチルメタン スルホネート (0.06 g、0.165ミリモル) の無水DMF (5 mL) 溶液に、標題 Eの化合物、1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (0.33ミリモル) 及びDIEA (0.06 mL) を加えて、溶液を100 で5時間攪拌する。反応混合物をRTまで冷却して、溶媒を減圧下で除去する。残渣にアセトニトリルを加えて、溶液を60 で0.5時間攪拌する。次いで、溶液をRTまで冷却して、得られる固体をろ取すると、7 - (2 - (4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミンが得られる。

10

LC/MS (M + 1 = 465.2)。

¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 2.64 (m、4H)、2.76 (t、2H、J = 6.4 Hz)、3.01 (m、4H)、4.28 (t、2H、J = 6.4 Hz)、6.60 (d、1H、J = 3.2 Hz)、6.72 (m、1H)、6.75 (m、1H)、6.80 - 6.85 (m、1H)、7.12 (m、1H)、7.18 (m、2H)、7.51 (br s、2H)、7.91 (s、1H)。

20

元素分析値：C₂₃H₂₂F₂N₈Oとして

計算値：C、59.48；H、4.77；F、8.18；N、24.12；O、3.44。

実測値：C、59.45；H、4.70；N、24.19。

【実施例2】

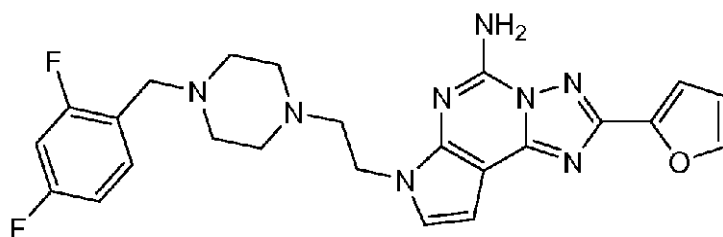
【0227】

7 - (2 - (4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、方法A

30

【0228】

【化015】



40

【0229】

A. 4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル 無水DCM (30 mL) 中の2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド (3.0 g、21.1ミリモル) とピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (4.3 g、23.1ミリモル) の混合物をRTで2時間攪拌して、NaHB(OAc)₃ (6.7 g、31.6ミリモル) を攪拌下に分割して加える。添加後、反応混合物をRTで更に1晩攪拌する。水を加えて、得られる混合物をDCMで2回抽出する。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、ろ過して、真空下で濃縮すると、4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルが無色の油状物として得られる。

¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) 1.46 (s、9H)、2.40 (m、

50

4 H)、3.42 (m、4 H)、3.54 (s、2 H)、6.78 (dt、1 H、J = 10.0 Hz 及び 2.4 Hz)、6.85 (dt、1 H、J = 8.4 Hz 及び 2.4 Hz)、7.33 (dd、1 H、J = 15.2 Hz 及び 8.0 Hz)。

【0230】

B. 4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン・二塩酸塩

標題 A の化合物、4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (6.2 g、19.85 ミリモル) の DCM (50 mL) 溶液に、0 で、トリフルオロ酢酸 (15 mL) を加える。反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌して、1 N の水酸化ナトリウム水溶液 (NaOH; 10 mL) を加える。混合物を DCM (2 × 100 mL) で抽出して、有機層を水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥して、真空下で蒸発乾固する。残渣を DCM と Et₂O の混合物に溶解して、2 当量の HCl (Et₂O 中) を加え、沈殿する固体をろ取して、アセトンで洗浄すると、4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン・二塩酸塩が白色の固体として得られる。

m.p. = 237。

LC/MS (M + 1 = 213.1)。

¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 3.44 (m、8 H)、4.39 (s、2 H)、7.25 (dt、1 H、J = 8.4 Hz 及び 1.6 Hz)、7.43 (dt、1 H、J = 9.2 Hz 及び 2.0 Hz)、7.84 (dd、1 H、J = 15.2 Hz 及び 8.4 Hz)、9.84 (br s、NH)。

元素分析値: C₁₁H₁₄F₂N₂・2HCl + 0.25H₂O として;

計算値: C、45.61; H、5.74; Cl、24.48; F、13.12; N、9.67; O、1.38。

実測値: C、45.56; H、5.90; N、9.68。

【0231】

C. 7 - (2 - (4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

実施例 1 の標題 D 化合物、2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル} エチルメタンスルホネート (0.06 g、0.165 ミリモル) の無水 DMF (5 mL) 溶液に、標題 B の化合物、4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン・二塩酸塩 (0.33 ミリモル) 及び DIEA (0.06 mL) を加えて、溶液を 100 で 5 時間攪拌する。反応混合物を RT まで冷却して、溶媒を減圧下で除去する。残渣にアセトニトリルを加えて、溶液を 60 で 0.5 時間攪拌する。次いで、溶液を RT まで冷却して、得られる固体をろ取すると、7 - (2 - (4 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - c] ピリミジン - 5 - アミンが得られる。

LC/MS (M + 1 = 478.2)。

¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 2.30 (m、4 H)、2.36 (m、4 H)、2.67 (t、2 H、J = 6.8 Hz)、3.47 (s、2 H)、4.22 (t、2 H、J = 6.8 Hz)、6.58 (d、1 H、J = 3.6 Hz)、6.72 (m、1 H)、7.06 (dt、1 H、J = 8.4 Hz 及び 2.0 Hz)、7.14 (d、1 H、J = 3.2 Hz)、7.20 (m、2 H)、7.42 (dd、1 H、J = 15.2 Hz 及び 8.0 Hz)、7.54 (br s、NH₂)、7.93 (s、1 H)。

元素分析値: C₂₄H₂₄F₂N₈O + 0.5H₂O として;

計算値: C、59.13; H、5.17; F、7.79; N、22.98; O、4.92。

実測値: C、58.84; H、4.97; N、22.63。

【実施例 3】

【0232】

10

20

30

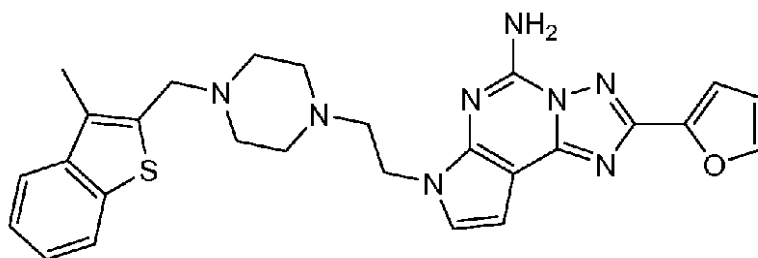
40

50

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - ((3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、方法 A

【 0 2 3 3 】

【 化 0 1 6 】



10

【 0 2 3 4 】

A . 4 - ((3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボアルデヒド (0 . 0 2 9 モル) の無水 D C M (1 0 0 m L) 溶液に、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (0 . 0 3 1 9 モル) を加えて、混合物を R T で 1 時間攪拌する。0 . 0 4 2 モルの N a B H (O A c)₃ を分割して加えて、反応混合物を R T で 1 晩攪拌する。得られる溶液を真空下で濃縮して、残渣を D C M と重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配する。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥 (M g S O₄) して、真空下で蒸発する。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで D C M / M e O H (9 / 1) で溶出して精製すると、4 - ((3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルが得られる。

20

【 0 2 3 5 】

B . 1 - ((3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) ピペラジン・二塩酸塩

標題 A の化合物、4 - ((3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルを無水 D C M (5 0 m L) に溶解して、0 で 5 当量の T F A を加える。反応混合物を R T で 3 時間攪拌する。溶媒を真空下で蒸発した後、残渣を E t₂ O 中で粉砕して、形成する沈殿物をろ取し、E t O H で洗浄して、真空オープン中、4 0 で 1 晩乾燥すると、吸湿性の固体が得られる。固体を重炭酸ナトリウム溶液で処理して、E t O A c で抽出する。有機層を真空下で蒸発し、残渣を E t₂ O に溶解して、塩酸の E t₂ O 溶液で処理する。沈殿した固体をろ取して、乾燥すると、1 - ((3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) ピペラジン・二塩酸塩が得られる。

30

L C / M S (M + 1 = 2 4 7 . 1) 。

¹ H N M R (D M S O - d₆ , 2 0 0 M H Z) 2 . 4 8 (s , 3 H) , 3 . 3 9 (m , 4 H) , 3 . 5 4 (m , 4 H) , 4 . 6 3 (s , 2 H) , 7 . 4 5 (m , 2 H) , 7 . 8 4 (d , 1 H , J = 7 . 2 H z) , 7 . 9 5 (d , 1 H , J = 7 . 2 H z) , 9 . 5 2 (b r s , N H) 。

40

元素分析値 : C₁₄ H₁₆ N₂ S 2 H C l として ;

計算値 : C , 5 2 . 6 6 ; H , 6 . 3 1 ; C l , 2 2 . 2 1 ; N , 8 . 7 7 ; S , 1 0 . 0 4 。

実測値 : C , 5 2 . 7 0 ; H , 6 . 5 8 ; N , 8 . 7 7 ; S , 9 . 7 0 。

【 0 2 3 6 】

C . 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - ((3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

50

実施例 1 の標題 D 化合物、2 - { 5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル } エチルメタンスルホネート (0 . 0 6 g 、 0 . 1 6 5 ミリモル) の無水 D M F (5 m L) 溶液に、標題 B の化合物、1 - ((3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) ピペラジン・二塩酸塩 (0 . 3 3 ミリモル) 及び D I E A (0 . 0 6 m L) を加えて、溶液を 1 0 0 で 5 時間撹拌する。反応混合物を R T まで冷却して、溶媒を減圧下で除去する。残渣に、アセトニトリルを加えて、溶液を 6 0 で 0 . 5 時間撹拌する。次いで、溶液を R T まで冷却して、得られる固体をろ取すると、2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - ((3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c]

10

ピリミジン - 5 - アミンが得られる。

L C / M S (M + 1 = 5 1 3 . 2) 。

^1H N M R (D M S O - d ₆ 、 4 0 0 M H Z) 2 . 3 2 (s 、 3 H) 、 2 . 5 0 (m 、 8 H) 、 2 . 6 9 (t 、 2 H 、 J = 6 . 4 H z) 、 3 . 7 2 (s 、 2 H) 、 4 . 2 3 (t 、 2 H 、 J = 6 . 4 H z) 、 6 . 5 8 (d 、 1 H 、 J = 3 . 2 H z) 、 6 . 7 1 (m 、 1 H) 、 7 . 1 5 (d 、 1 H 、 J = 3 . 6 H z) 、 7 . 1 8 (d 、 1 H 、 J = 3 . 2 H z) 、 7 . 2 8 - 7 . 3 8 (m 、 2 H) 、 7 . 5 0 (b r s 、 2 H) 、 7 . 6 8 (d 、 1 H 、 J = 7 . 6 H z) 、 7 . 8 5 (d 、 1 H 、 J = 7 . 6 H z) 、 7 . 9 2 (d 、 1 H 、 J = 0 . 8 H z) 。

20

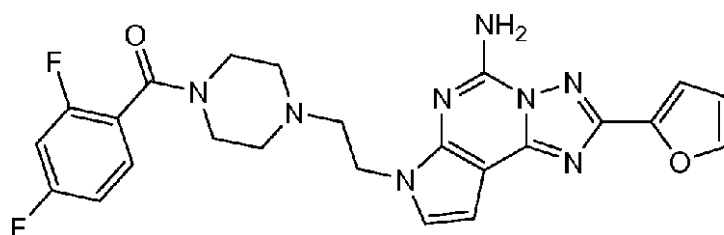
【実施例 4】

【0237】

(4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) (2 , 4 - ジフルオロフェニル) メタノン、方法 A

【0238】

【化017】



30

【0239】

A . 4 - (2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル 2 , 4 - ジフルオロ安息香酸 (3 . 0 g 、 1 9 ミリモル) と D I E A (4 m L 、 1 . 2 当量) の無水 D C M (4 0 m L) 溶液に、H O B t (3 . 0 8 g 、 1 . 2 当量) 及びピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (4 . 2 g 、 2 2 . 5 5 ミリモル) を加えて、混合物を R T で 3 0 分間撹拌する。E D C l (4 . 4 g 、 1 1 当量) を加えて、反応混合物を R T で 1 晩撹拌する。水を加えて、得られる混合物を D C M で抽出する。有機層を無水 M g S O ₄ で乾燥し、ろ過して、真空下で濃縮すると、4 - (2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルが黄色の油状物として得られる。

40

^1H N M R (C D C l ₃ 、 4 0 0 M H Z) 1 . 4 7 (s 、 9 H) 、 3 . 3 0 (m 、 2 H) 、 3 . 4 1 (m 、 2 H) 、 3 . 5 3 (m 、 2 H) 、 3 . 7 6 (m 、 2 H) 、 6 . 8 6 (d t 、 1 H 、 J = 8 . 8 H z 及び 0 . 8 H z) 、 6 . 9 7 (d t 、 1 H 、 J = 8 . 8 H z 及び 0 . 8 H z) 、 7 . 4 1 (d d 、 1 H 、 J = 1 4 . 4 H z 及び 7 . 2 H z) 。

【0240】

B . (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イルメタノン・塩酸塩

標題の化合物、(2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イルメタノン・塩酸

50

塩を、実施例 2 の標題 B の化合物と同様にして得る。

m . p . = 2 2 7 。

L C / M S (M + 1 = 2 2 7 . 1) 。

$^1\text{H NMR}$ (D M S O - d_6 、4 0 0 M H z) 3 . 0 5 (m、2 H)、3 . 1 7 (m、2 H)、3 . 5 0 (m、2 H)、3 . 8 7 (m、2 H)、7 . 2 3 (d t、1 H、J = 8 . 4 H z 及び 2 . 0 H z)、7 . 4 1 (d t、1 H、J = 9 . 2 H z 及び 2 . 0 H z)、7 . 5 8 (d d、1 H、J = 1 5 . 2 H z 及び 7 . 2 H z)、9 . 5 9 (b r s、N H) 。

元素分析値：C₁₁H₁₂F₂N₂O H C l + 0 . 2 5 H₂O として；

計算値：C、4 9 . 4 5；H、5 . 0 9；C l、1 3 . 2 7；F、1 4 . 2 2；N、1 0 . 4 8；O、7 . 4 8。

実測値：C、4 9 . 3 8；H、5 . 1 5；N、1 0 . 5 1。

10

【 0 2 4 1 】

C . (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) (2 , 4 - ジフルオロフェニル) メタノン

実施例 1 の標題 D 化合物、2 - { 5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル } エチルメタンスルホネート (0 . 0 6 g、0 . 1 6 5 ミリモル) の無水 D M F (5 m L) 溶液に、標題 B の化合物、(2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イルメタノン・塩酸塩 (0 . 3 3 ミリモル) 及び D I E A (0 . 0 6 m L) を加えて、溶液を 1 0 0 で 5 時間攪拌する。反応混合物を R T まで冷却して、溶媒を減圧下で除去する。残渣にアセトニトリルを加えて、溶液を 6 0 で 0 . 5 時間攪拌する。次いで、溶液を R T まで冷却して、得られる固体をろ取すると、(4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) (2 , 4 - ジフルオロフェニル) メタノン が得られる。

20

L C / M S (M + 1 = 4 9 3 . 1) 。

$^1\text{H NMR}$ (D M S O - d_6 、4 0 0 M H z) 2 . 4 2 (m、2 H)、2 . 7 2 (t、2 H、J = 6 . 0 H z)、3 . 1 7 (m、2 H)、3 . 3 4 (m、2 H)、3 . 6 0 (m、2 H)、4 . 2 5 (t、2 H、J = 6 . 0 H z)、6 . 5 9 (d、1 H、J = 3 . 2 H z)、6 . 7 2 (m、1 H)、7 . 1 8 (m、3 H)、7 . 3 8 (m、1 H)、7 . 4 6 (m、1 H)、7 . 5 4 (b r s、2 H、N H₂)、7 . 9 3 (s、1 H) 。

30

元素分析値：C₂₄H₂₂F₂N₈O₂ + 0 . 5 H₂O として；

計算値：C、5 7 . 4 8；H、4 . 6 2；F、7 . 5 8；N、2 2 . 3 4；O、7 . 9 8。

実測値：C、5 7 . 4 0；H、4 . 4 6；N、2 2 . 2 9。

【 実施例 5 】

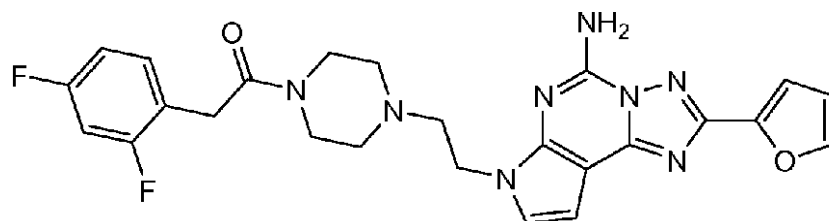
【 0 2 4 2 】

1 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) エタノン、方法 A

40

【 0 2 4 3 】

【化 0 1 8】



【 0 2 4 4】

10

A. (2,4-ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル - エタノン・塩酸塩

標題 A の化合物、(2,4-ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル - エタノン・塩酸塩を、2,4-ジフルオロフェニル酢酸から出発して、実施例 4 の標題 B の化合物と同様にして得る。

m.p. = 228。

LC/MS (M+1 = 241.1)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 3.04 (m, 2H)、3.13 (m, 2H)、3.69 (m, 2H)、3.78 (m, 2H)、3.79 (s, 2H)、7.04 (dt, 1H, J = 8.4 Hz 及び 2.4 Hz)、7.19 (dt, 1H, J = 9.6 Hz 及び 2.4 Hz)、7.29 (dd, 1H, J = 15.2 Hz 及び 8.4 Hz)、9.60 (br s, NH)。

20

元素分析値：C₁₂H₁₄F₂N₂O、HCl として；

計算値：C、52.09；H、5.46；Cl、12.81；F、13.73；N、10.12；O、5.78。

実測値：C、52.00；H、5.50；N、10.13。

【 0 2 4 5】

B. 1 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2,4-ジフルオロフェニル)エタノン

実施例 1 の標題 D 化合物、2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル}エチルメタンスルホネート (0.06 g、0.165 ミリモル) の無水 DMF (5 mL) 溶液に、標題 A の化合物、(2,4-ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル - エタノン・塩酸塩 (0.33 ミリモル) 及び DIEA (0.06 mL) を加えて、溶液を 100 で 5 時間攪拌する。反応混合物を RT まで冷却して溶媒を減圧下で除去する。残渣にアセトニトリルを加えて、溶液を 60 で 0.5 時間攪拌する。次いで、溶液を RT まで冷却して、得られる固体をろ取すると、1 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2,4-ジフルオロフェニル)エタノンが得られる。

30

40

LC/MS (M+1 = 507.2)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 2.45 (m, 4H)、2.72 (t, 2H, J = 6.4 Hz)、3.43 (m, 2H)、3.48 (m, 2H)、3.69 (s, 2H)、4.26 (t, 2H, J = 6.4 Hz)、6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz)、6.71 (m, 1H)、7.01 (dt, 1H, J = 8.4 Hz 及び 1.6 Hz)、7.17 (m, 3H)、7.28 (m, 1H)、7.49 (br s, 2H, NH₂)、7.91 (s, 1H)。

元素分析値：C₂₅H₂₄F₂N₈O₂、+ 1/3 H₂O として；

計算値：C、58.59；H、4.85；F、7.41；N、21.86；O、7.28。

50

実測値：C、58.73；H、5.06；N、21.22。

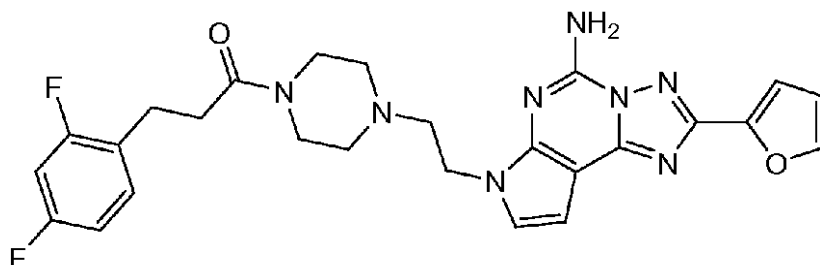
【実施例6】

【0246】

1 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)プロパン - 1 - オン、方法A

【0247】

【化019】



10

【0248】

A. (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル - プロパノン・塩酸塩
3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)アクリル酸 (5.0 g、27.15ミリモル) の EtOH (50 mL) 溶液を PtO₂ 触媒上で、大気圧下水素化して、RTで1晩撹拌する。触媒を除去するためにろ過した後、ろ液を真空下で濃縮すると、3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)プロパン酸が白色の固体として得られる。

20

m.p. = 104。

¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) 2.67 (t、2H、J = 7.6 Hz)、2.94 (t、2H、J = 7.6 Hz)、6.80 (m、2H)、7.18 (dd、1H、J = 14.8 Hz 及び 8.0 Hz)。

【0249】

標題Aの化合物、(2, 4 - ジフルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル - プロパノン・塩酸塩を、実施例4の標題Bの化合物と同様にして、白色の固体として得る。

m.p. = 221。

30

LC/MS (M + 1 = 255.1)。

¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 2.66 (t、2H、J = 7.6 Hz)、2.81 (t、2H、J = 7.6 Hz)、3.01 (m、2H)、3.05 (m、2H)、3.69 (m、4H)、7.02 (dt、1H、J = 8.4 Hz 及び 2.4 Hz)、7.18 (dt、1H、J = 10.0 Hz 及び 2.8 Hz)、7.29 (dd、1H、J = 15.6 Hz 及び 8.8 Hz)、9.65 (br s、NH)。

元素分析値：C₁₃H₁₆F₂N₂O、HCl + 0.2H₂Oとして；

計算値：C、53.05；H、5.96；Cl、12.04；F、12.91；N、9.52；O、6.52。

実測値：C、53.01；H、5.96；N、9.74。

40

【0250】

B. 1 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)プロパン - 1 - オン

実施例1の標題D化合物、2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル}エチルメタンスルホネート (0.06 g、0.165ミリモル) の無水DMF (5 mL) 溶液に、標題Aの化合物、(2, 4 - ジフルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル - プロパノン・塩酸塩 (0.33ミリモル) 及びDIEA (0.06 mL) を加えて、溶液を100で5時間撹拌する。反応混合物をRTまで冷却して溶媒を減圧下で除去する。残渣にア

50

セトニトリルをを加えて、溶液を 60 で 0.5 時間攪拌する。次いで、溶液を RT まで冷却して、得られる固体をろ取すると、1 - (4 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)プロパン - 1 - オンが得られる。

LC / MS (M + 1 = 521.2)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6 、400 MHz) 2.40 (m、4H)、2.58 (t、2H、 $J = 7.2\text{ Hz}$)、2.68 (t、2H、 $J = 6.4\text{ Hz}$)、2.79 (t、2H、 $J = 7.2\text{ Hz}$)、3.37 (m、2H)、3.41 (m、2H)、4.25 (t、2H、 $J = 6.4\text{ Hz}$)、6.59 (d、1H、 $J = 3.2\text{ Hz}$)、6.71 (m、1H)、6.99 (dt、1H、 $J = 8.4\text{ Hz}$ 及び 2.0 Hz)、7.15 (m、2H)、7.18 (d、1H、 $J = 3.6\text{ Hz}$)、7.36 (m、1H)、7.49 (br s、2H、NH₂)、7.91 (s、1H)。

10

元素分析値：C₂₆H₂₆F₂N₈O₂ + 1 / 3 H₂O として；

計算値：C、59.31；H、5.10；F、7.22；N、21.28；O、7.09。

実測値：C、59.16；H、4.81；N、20.98。

【実施例 7】

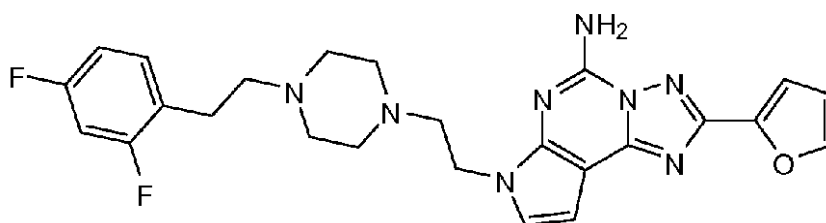
【0251】

7 - (2 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェネチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、方法 A

20

【0252】

【化 020】



30

【0253】

A. 1 - (2, 4 - ジフルオロフェネチル)ピペラジン・二塩酸塩

BH₃ (ボラン)ジメチルスルフィド混合物 (2N、15 mL) の THF 溶液に、実施例 5 の標題 A の化合物 (0.35 g、1.5 ミリモル) の無水 THF (10 mL) 溶液を滴下して、得られる混合物を RT で 1 晩攪拌する。反応混合物を MeOH 及び塩酸のイソプロパノール溶液に注下する。5 分間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発乾固して残渣をアセトン中で粉砕すると、1 - (2, 4 - ジフルオロフェネチル)ピペラジン・二塩酸塩が白色の固体として得られる。

40

m. p. = 280 。

LC / MS (M + 1 = 227.1)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6 、400 MHz) 3.10 (m、2H)、3.34 (m、4H)、3.46 (m、4H)、3.74 (m、2H)、7.09 (dt、1H、 $J = 8.4\text{ Hz}$ 及び 2.4 Hz)、7.26 (dt、1H、 $J = 10.0\text{ Hz}$ 及び 2.4 Hz)、7.46 (dd、1H、 $J = 15.6\text{ Hz}$ 及び 8.8 Hz)、9.90 (br s、NH)。

元素分析値：C₁₂H₁₆F₂N₂ · 2HCl + 0.2 H₂O として；

計算値：C、47.60；H、6.13；Cl、23.42；F、12.55；N、9.25；O、1.06。

50

実測値：C、47.64；H、5.94；N、9.33。

【0254】

B・7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペラジン-1-イル)エチル-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

実施例1の標題D化合物、2-{5-アミノ-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル}エチルメタンスルホネート(0.06g、0.165ミリモル)の無水DMF(5mL)溶液に、標題Aの化合物、1-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペラジン・二塩酸塩(0.33ミリモル)及びDIEA(0.06mL)を加えて、溶液を100℃で5時間攪拌する。反応混合物をRTまで冷却して溶媒を減圧下で除去する。残渣に、アセトニトリルを加えて、溶液を60℃で0.5時間攪拌する。次いで、溶液をRTまで冷却して、得られる固体をろ取すると、7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェネチル)ピペラジン-1-イル)エチル-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミンが得られる。

LC/MS(M+1=493.2)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) 2.55(m, 10H)、2.78(t, 4H, J=6.8Hz)、4.28(t, 2H, J=6.8Hz)、5.67(s, 2H)、6.58(d, 1H, J=3.6Hz)、6.73-6.80(m, 3H)、6.97(m, 1H)、7.15(m, 1H)、7.24(m, 1H)、7.61(s, 1H)。

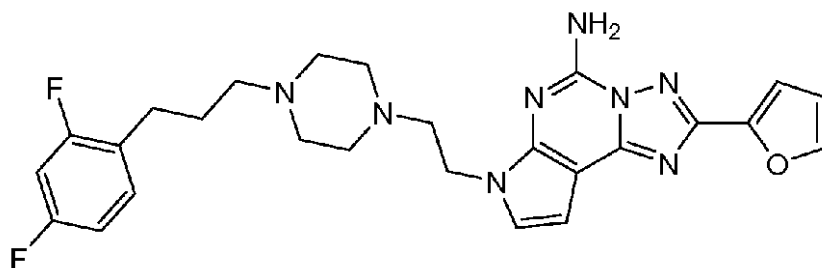
【実施例8】

【0255】

7-(2-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル)ピペラジン-1-イル)エチル-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、方法A

【0256】

【化021】



【0257】

A・1-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル)ピペラジン・二塩酸塩
 標題Aの化合物、1-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル)ピペラジン・二塩酸塩を、実施例6の標題A化合物を還元して、実施例7の標題A化合物と同様にして得る。

m.p.=245℃。

LC/MS(M+1=241.1)。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 1.99(q, 2H, J=7.6Hz)、2.65(t, 2H, J=7.6Hz)、3.15(m, 2H)、3.27(m, 2H)、3.44(m, 4H)、3.67(m, 2H)、7.06(dt, 1H, J=8.4Hz及び2.4Hz)、7.22(dt, 1H, J=10.4Hz及び2.4Hz)、7.40(dd, 1H, J=15.6Hz及び8.8Hz)、9.85(brs, NH)。

元素分析値：C₁₃H₁₈F₂N₂・2HCl+0.5H₂Oとして；

計算値：C、48.46；H、6.57；Cl、22.00；F、11.79；N、8.69；O、2.48。

実測値：C、48.22；H、6.45；N、8.68。

【0258】

B、7-(2-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル)ピペラジン-1-イル)エチル-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

実施例1の標題D化合物、2-{5-アミノ-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル}エチルメタンスルホネート(0.06g、0.165ミリモル)の無水DMF(5mL)溶液に、標題Aの化合物、1-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル)ピペラジン・二塩酸塩(0.33ミリモル)及びDIEA(0.06mL)を加えて、溶液を100で5時間攪拌する。反応混合物をRTまで冷却して溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を、DCM/MeOH/NH₄OH-95/5.0/0.5を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、7-(2-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル)ピペラジン-1-イル)エチル-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミンが得られる。

LC/MS(M+1=507.2)。

¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 1.66(q、2H、J=7.2Hz)、2.24(t、2H、J=7.2Hz)、2.32(m、4H)、2.45(m、4H)、2.58(t、2H、J=7.2Hz)、2.67(t、2H、J=6.4Hz)、4.22(t、2H、J=6.4Hz)、6.58(d、1H、J=3.2Hz)、6.71(m、1H)、6.99(dt、1H、J=8.4Hz及び1.6Hz)、7.14(m、2H)、7.18(d、1H、J=3.2Hz)、7.32(m、1H)、7.48(brs、2H、NH₂)、7.91(s、1H)。

元素分析値：C₂₆H₂₈F₂N₈Oとして；

計算値：C、61.65；H、5.57；F、7.50；N、22.12；O、3.16。

実測値：C、61.38；H、5.66；N、22.07。

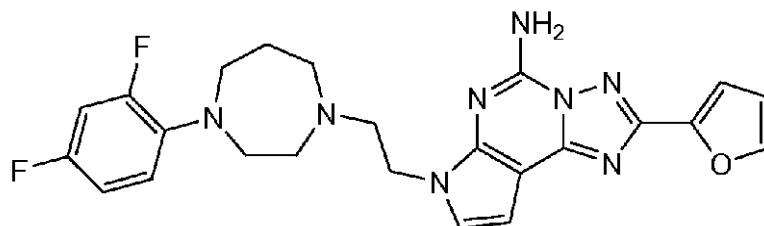
【実施例9】

【0259】

7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル)-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、方法A

【0260】

【化022】



【0261】

A、1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジアゼパン

2,4-ジフルオロプロモベンゼン(2ミリモル)、1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 t-ブチル(3ミリモル)、Pd₂(dba)₃(0.04ミリモル、4モル% Pd、36mg)、BINAP(0.08ミリモル、50mg)、カリウム t-ブトキシド(KO-t-Bu、2.8ミリモル、314mg)、及びトルエン(10mL)を、約1

5 分間アルゴンでパージしてオープン乾燥したシュレンクフラスコに添加する。次いで、反応混合物を、GC 分析で確認して、全ての 2, 4 - ジフルオロプロモベンゼンが消費されるまで、アルゴン雰囲気下、90 に加熱する。次いで、反応混合物 RT まで冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈して、セライトのパッドでろ過する。ろ液を蒸発して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸 t - ブチルを得て、これを DCM 中で TFA で脱保護する。反応混合物を濃縮して、残渣を DCM で 2 回抽出すると、1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジアゼパンが黄色の油状物として得られる。

LC / MS (M + 1 = 213.31)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.82 (br s, 1H, NH), 1.91 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 2.97 (t, 2H, 5.6 Hz), 3.05 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.33 (m, 4H), 6.70 - 6.87 (m, 3H)。

10

【0262】

B. 7 - (2 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン

実施例 1 の標題 D 化合物、2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル}エチルメタンスルホネート (0.06 g, 0.165 ミリモル) の無水 DMF (5 mL) 溶液に、標題 A の化合物、1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジアゼパン (0.33 ミリモル) 及び DIEA (0.06 mL) を加えて、溶液を 100 で 5 時間攪拌する。反応混合物を RT まで冷却して溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を、DCM / MeOH / NH₄OH の 95 / 5.0 / 0.5 混合物を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、7 - (2 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミンが得られる。

20

LC / MS (M + 1 = 479.01)。

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 1.82 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.88 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.24 (m, 4H), 4.22 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.85 - 6.94 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.51 (br s, 2H, NH₂), 7.92 (s, 1H)。

30

【実施例 10】

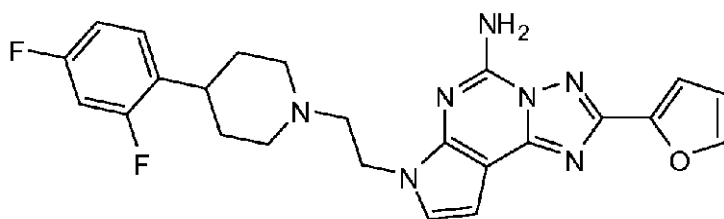
【0263】

7 - (2 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、方法 A

【0264】

【化 023】

40



【0265】

実施例 1 の標題 D 化合物、2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル}エチ

50

ルメタンスルホネート (0.06 g、0.165ミリモル) の無水DMF (5 mL) 溶液に、4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン (0.33ミリモル) 及びDIEA (0.06 mL) を加えて、溶液を100 で5時間撹拌する。反応混合物をRTまで冷却して溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を、DCM / MeOH / NH₄OHの95 / 5 . 0 / 0 . 5 混合物を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、7 - (2 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミンが得られる。

LC / MS (M + 1 = 463.98)。

¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 1.68 (m、4 H)、2.12 (m、2 H)、2.55 (m、1 H)、2.73 (t、2 H、J = 6.0 Hz)、3.04 (m、2 H)、4.26 (t、2 H、J = 6.4 Hz)、6.59 (d、1 H、J = 3.6 Hz)、6.71 (m、1 H)、7.09 (m、1 H)、7.18 (m、2 H)、7.26 (m、1 H)、7.33 (m、1 H)、7.49 (br s、2 H、NH₂)、7.91 (s、1 H)。

10

【実施例 11】

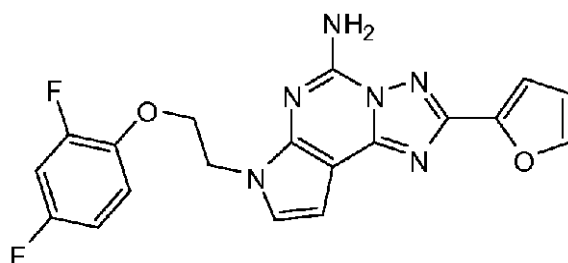
【0266】

7 - (2 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、方法 A

20

【0267】

【化024】



30

【0268】

実施例 1 の標題 D 化合物、2 - {5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル} エチルメタンスルホネート (0.06 g、0.165ミリモル) の無水DMF (5 mL) 溶液に、2, 4 - ジフルオロフェノール (0.33ミリモル) 及びDIEA (0.06 mL) を加えて、溶液を100 で5時間撹拌する。反応混合物をRTまで冷却して溶媒を減圧下で除去する。残渣にアセトニトリルを加えて、溶液を60 で0.5時間撹拌する。次いで、溶液をRTまで冷却し得られる固体をろ取すると、7 - (2 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミンが得られる。

40

LC / MS (M + 1 = 397.1)。

¹H NMR (DMF - d₆、400 MHz) 4.41 (m、2 H)、4.53 (m、2 H)、6.63 (m、1 H)、6.72 (m、1 H)、6.99 (m、1 H)、7.23 (m、4 H)、7.55 (br s、2 H、NH₂)、7.92 (s、1 H)。

元素分析値：C₁₉H₁₄F₂N₆O₂ + 0.5 H₂Oとして；

計算値：C、56.30；H、3.73；F、9.37；N、20.73；O、9.87。

実測値：C、56.36；H、3.59；N、18.51。

【実施例 12】

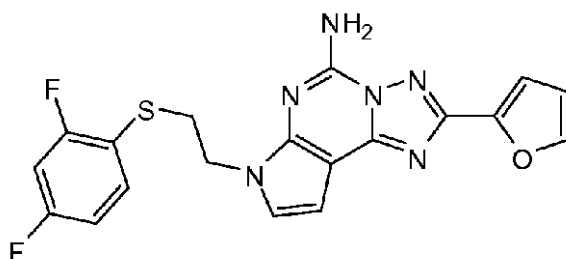
【0269】

50

7 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニルチオ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル)
 - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5
 - アミン、方法 A

【 0 2 7 0 】

【 化 0 2 5 】



10

【 0 2 7 1 】

実施例 1 の標題 D 化合物、2 - { 5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ
 ロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル } エチ
 ルメタンスルホネート (0 . 0 6 g 、 0 . 1 6 5 ミリモル) の無水 DMF (5 m L) 溶液
 に、2 , 4 - ジフルオロベンゼンチオール (0 . 3 3 ミリモル) 及び DIEA (0 . 0 6
 m L) を加えて、溶液を 1 0 0 で 5 時間攪拌する。反応混合物を RT まで冷却して溶媒
 を減圧下で除去する。残渣にアセトニトリルを加えて、溶液を 6 0 で 0 . 5 時間攪拌す
 る。次いで、溶液を RT まで冷却し得られる固体をろ取すると、7 - (2 - (2 , 4 - ジ
 フルオロフェニルチオ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 -
 e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミンが得られる。

20

LC / MS (M + 1 = 4 1 2 . 9 1) 。

¹ H NMR (DMSO - d₆ 、 4 0 0 MHz) 3 . 4 0 (m 、 2 H) 、 4 . 3 2 (m 、 2 H) 、 6 . 5 6 (m 、 1 H) 、 6 . 7 2 (m 、 1 H) 、 7 . 0 5 (m 、 1 H) 、 7 . 1 2 (m 、 1 H) 、 7 . 2 2 (m 、 2 H) 、 7 . 5 3 (m 、 3 H) 、 7 . 9 2 (s 、 1 H) 。

元素分析値 : C₁₉ H₁₄ F₂ N₆ O S ;

計算値 : C 、 5 5 . 3 3 ; H 、 3 . 4 2 ; F 、 9 . 2 1 ; N 、 2 0 . 3 8 ; O 、 3 . 8 8 ; S 、 7 . 7 7 。

30

実測値 : C 、 5 5 . 0 1 ; H 、 3 . 7 5 ; N 、 2 1 . 9 5 ; S 、 6 . 8 9 。

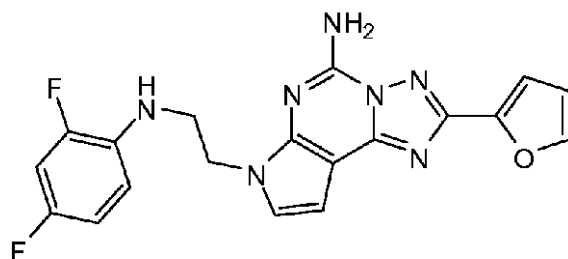
【 実施例 1 3 】

【 0 2 7 2 】

7 - (2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル)
) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン -
 5 - アミン、方法 A

【 0 2 7 3 】

【 化 0 2 6 】



40

【 0 2 7 4 】

実施例 1 の標題 D 化合物、2 - { 5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロ
 ロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル } エチ

50

ルメタンスルホネート (0.06 g、0.165 ミリモル) の無水 DMF (5 mL) 溶液に、2,4-ジフルオロアニリン (0.33 ミリモル) 及び DIEA (0.06 mL) を加えて、溶液を 100 で 5 時間攪拌する。反応混合物を RT まで冷却して溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を HPLC で精製すると、7-(2-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミンが得られる。

LC/MS ($M+1 = 396.53$)。

【実施例 14】

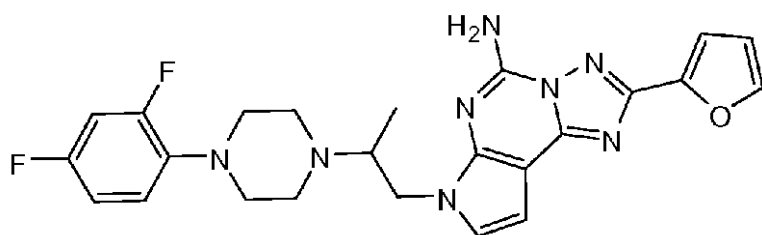
【0275】

7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、方法 A

10

【0276】

【化 027】



20

【0277】

NaH (13.0 mg、鉍油中 60 wt %、0.3 ミリモル) の無水 DMF (2.0 mL) 懸濁液に、2,4-ジフルオロフェニルピペラジン (63 mg、0.32 ミリモル) を加える。この溶液を RT で 15 分間攪拌した後、メタンスルホン酸 1-(5-アミノ-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル)-プロパン-2-イル (80 mg、0.21 ミリモル) の無水 DMF (1.5 mL) 溶液を加える。反応混合物を N_2 雰囲気下、RT で 12 時間攪拌する。しかしながら、LC/MS によって生成物の形成が殆ど見られない。反応混合物を 100 にて 12 時間加熱して、LC/MS で検出して反応を完了する。粗製の反応混合物をクロマトグラフィーで精製すると、7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミンが得られる。

30

1H NMR (CD_2Cl_2 、400 MHz) 1.05 (d、3H、 $J = 6.83$ Hz)、2.62 - 2.72 (m、2H)、2.83 - 3.05 (m、8H)、3.13 - 3.22 (m、1H)、4.10 (dd、1H、 $J = 14.06$ Hz 及び 6.64 Hz)、4.27 (dd、1H、 $J = 13.96$ Hz 及び 7.52 Hz)、6.61 (dd、1H、 $J = 3.51$ Hz 及び 1.76 Hz)、6.73 (d、1H、3.51 Hz)、6.76 - 6.96 (m、4H)、7.00 (d、1H、 $J = 3.32$ Hz)、7.22 (dd、1H、 $J = 3.51$ Hz 及び 0.78 Hz)、7.63 (dd、1H、 $J = 1.76$ Hz 及び 0.78 Hz)。

40

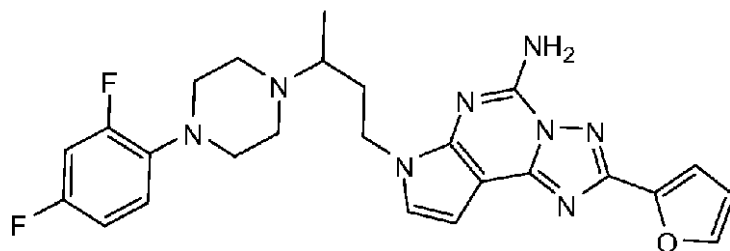
【実施例 15】

【0278】

7-(3-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブチル)-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、方法 A

【0279】

【化 0 2 8】



【 0 2 8 0】

10

標題の化合物を実施例 1 4 に記載のようにして製造する。

^1H NMR (CD_2Cl_2 、400 MHz) 1.01 (d、3 H、 $J = 6.64$ Hz)、1.78 - 2.07 (m、2 H)、2.47 - 2.67 (m、3 H)、2.71 - 2.82 (m、2 H)、2.94 - 3.12 (m、5 H)、4.18 - 4.37 (m、2 H)、5.54 - 5.75 (m、2 H)、6.61 (dd、1 H、 $J = 3.32$ Hz 及び 1.76 Hz)、6.72 (d、1 H、 $J = 3.32$ Hz)、6.76 - 7.03 (m、5 H)、7.20 (d、1 H、3.32 Hz)、7.63 (s、1 H)。

【実施例 1 6】

【 0 2 8 1】

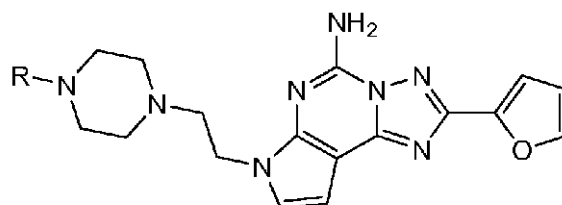
20

以下の化合物を先の実施例 (方法 A) に記載のようにして製造する。

【 0 2 8 2】

【表 1 - 1】

表 1: 方法 A



実施例 No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)	
16-1	メチル	367.1	2.30 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.79 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 5.86 (br s, 2H, NH ₂), 6.59 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.80 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.62 (s, 1H) ^a	10
16-2	イプロピル	395.2	1.4 (s, 6H), 2.57 (m, 8H), 2.63 (m, 1H), 2.78 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 5.67 (br s, 2H, NH ₂), 6.58 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.62 (s, 1H) ^a	20
16-3	シクロペンチル	421.2	1.29 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.38 (m, 8H), 2.51 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.25 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)	
16-4	シクロヘキシル	435.2	1.15 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.45 (m, 9H), 2.50 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.22 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.49 (br s, 2H, NH ₂), 7.91 (s, 1H)	30
16-5	シクロヘプチル	449.2	1.22-1.50 (m, 8H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.41 (m, 9H), 2.65 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.22 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.54 (bs, 2H, NH ₂), 7.92 (s, 1H)	
16-6	シクロオクチル	463.2	1.41 (m, 7H), 1.54 (m, 3H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 8H), 2.55 (m, 1H), 2.66 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.22 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.12 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.51 (bs, 2H, NH ₂), 7.92 (s, 1H)	40

【 0 2 8 3 】

【表 1 - 2】

実施例 No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)	
16-7	フェニル	429.2	2.61 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.10 (m, 4H), 4.29 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.11 (dd, 1H, J = 3.2 Hz and 1.6 Hz), 6.76 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.17-7.22 (m, 4H), 7.51 (br s, 2H), 7.91 (s, 1H)	
16-8	2-フルオロフェニル	447.56	2.61 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 4.26 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.70 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.39 (s, 2H), 7.86 (s, 1H)	10
16-9	3-フルオロフェニル	447.2	2.59 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.14 (m, 4H), 4.29 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 6.53 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.71-6.75 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.53 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)	
16-10	4-フルオロフェニル	447.2	2.59 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.91 (s, 1H)	20
16-11	2,3-ジフルオロフェニル	465.2	2.64 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.02 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.83 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.95 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.51 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)	
16-12	2,6-ジフルオロフェニル	465.2	2.59 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.09 (m, 4H), 4.27 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.92 (s, 1H)	30
16-13	2,4,6-トリフルオロフェニル	483.2	2.57 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.04 (m, 4H), 4.27 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.12 (t, 2H, J = 9.2 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.50 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)	
16-14	4-クロロフェニル	463.1	2.59 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.09 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.60 (t, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.92 (dd, 2H, J = 8.8 Hz and 2.4 Hz), 7.17-7.22 (m, 4H), 7.52 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)	
16-15	3,4-ジクロロフェニル	498.1	2.58 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.15 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.31 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H, J = 9.2 Hz and 2.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.53 (s, 2H), 7.92 (s, 1H)	40
16-16	4-メチルフェニル	443.2	2.19 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.92 (m, 1H)	

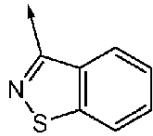
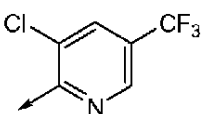
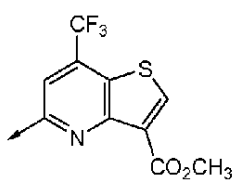
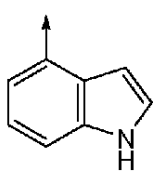
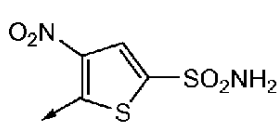
【表 1 - 3】

実施例 No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)	
16-17	4-メトキシフェニル	459.2	2.61 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 1H), 6.80 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 6.87 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.53 (s, 2H), 7.92 (s, 1H)	
16-18	2-フルオロ-4-クロロフェニル	481.54	2.65 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 4.29 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 1H), 7.02 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H, J = 12.4 and 2.0 Hz), 7.53 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)	10
16-19	2-クロロ-4-フルオロフェニル	481.1	2.64 (m, 4H), 2.77 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.90 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.38 (dd, 1H, J = 8.8 Hz and 2.8 Hz), 7.51 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)	
16-20	2-フルオロ-4-ブロモフェニル	526.1	2.63 (m, 4H), 2.16 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.96 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H, J = 8.8 Hz and 2.4 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 12.4 Hz and 2.4 Hz), 7.50 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)	20
16-21	2-ブロモ-4-フルオロフェニル	526.1	2.65 (m, 4H), 2.77 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.89 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.50 (s, 2H), 7.53 (dd, 1H, J = 9.6 Hz and 2.4 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)	
16-22	2,4-ジクロロフェニル	498.1	2.64 (m, 4H), 2.77 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.94 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.50 (s, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.92 (s, 1H)	30
16-23	2,4-ジメチルフェニル	457.45	2.19 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.76 (m, 6H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (dd, 1H, J = 3.2 Hz and 1.6 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.96 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.53 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 0.4 Hz)	
16-24	3-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニル	527.61	2.59 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.19 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 6.68 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.19 (t, 2H, J = 3.2 Hz), 7.54 (br s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)	40
16-25	3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル	565.2	3.54 (m, 8H), 3.64 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 4.58 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 6.56 (m, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.65 (s, 1H) ^b	

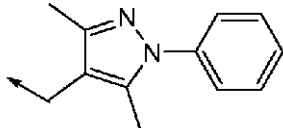
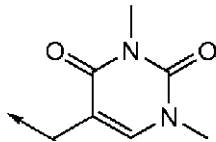
【表 1 - 4】

実施例 No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)	
16-26	4-ニトロフェニル	474.2	2.61 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.42 (m, 4H), 4.19 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.72 (m, 1H), 7.02 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 7.52 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.04 (d, 2H, J = 9.6 Hz)	
16-27	2-トリフルオロメチルフェニル	497.57	2.61 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.85 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.32 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.92 (s, 1H)	10
16-28	4-トリフルオロメチルフェニル	497.2	2.59 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.49 (m, 4H), 7.90 (m, 1H)	
16-29	4- <i>i</i> -プロピルフェニル	471.3	1.14 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 2.75 (m, 3H), 3.05 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.84 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.51 (br s, 2H), 7.91 (s, 1H)	20
16-30	4- <i>n</i> -ブチルフェニル	485.2	0.88 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.26 (sextuplet, 2H, J = 7.2 Hz), 1.49 (quintuplet, 2H, J = 7.2 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.60 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.05 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.82 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)	
16-31	4- <i>t</i> -ブチルフェニル	485.2	2.49 (s, 9H), 2.60 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.05 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (dd, 1H, J = 3.6 Hz and 1.6 Hz), 6.84 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.20 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.52 (s, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 1.6 Hz)	30
16-32	3,4-ジメトキシフェニル	489.2	2.61 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.01 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.39 (dd, 1H, J = 8.8 Hz and 2.8 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.78 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.19 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)	40
16-33	2-メチルチオフェニル	475.68	2.36 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.88 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 7.19 (t, 2H, J = 3.2 Hz), 7.52 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)	
16-34	3-メチルチオフェニル	475.61	2.36 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.11 (m, 4H), 4.29 (m, 2H), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.54 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)	

【表 1 - 5】

実施例 No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)	
16-35	4-トリフルオロメトキシフェニル	513.63	2.61 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.12 (m, 4H), 4.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.16-7.20 (m, 4H), 7.52 (s, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 1.2 Hz)	
16-36	2-ピリジル	430.26	2.57 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.27 (m, 4H), 4.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.79 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 7.19 (t, 2H, J = 3.2 Hz), 7.51 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, J = 6.4 Hz)	10
16-37	3-ピリジル	430.0	2.62 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.17 (m, 4H), 4.19 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.30 (dd, 1H, J = 8.0 Hz and 2.0 Hz), 7.55 (br ss, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 2.8 Hz)	
16-38	4-ピリジル	430.2	2.55 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.08 (m, 1H)	20
16-39		486.1	2.71 (m, 4H), 2.80 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.42 (m, 4H), 4.31 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.68 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.20 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 7.44 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.52 (br s, 2H), 7.56 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.92 (s, 1H), 8.05 (m, 2H)	
16-40		532.2	2.63 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)	30
16-41		612.2	2.60 (m, 4H), 2.77 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.70 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.32 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.20 (t, 2H, J = 3.6 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)	
16-42		468.2	2.71 (m, 4H), 2.80 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.11 (m, 4H), 4.31 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.36 (m, 1H), 6.43 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.72 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.19 (m, 2H), 7.23 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 7.51 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H), 11.01 (br s, 1H)	40
16-43		558.93	2.45 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 2.78 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.46 (br s, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 2.0 Hz)	

【表 1 - 6】

実施例 No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)	
16-44	3,4-メチレンジオキシベンジル	487.2	2.32 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.67 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.30 (s, 2H), 4.22 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 5.97 (s, 2H), 6.58 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 3.2 Hz and 0.4 Hz), 7.49 (br s, 2H), 7.91 (dd, 1H, J = 1.6 Hz and 0.4 Hz)	10
16-45		537.11	2.16 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.68 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.28 (s, 2H), 4.22 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.36 (m, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.91 (d, 1H, J = 1.6 Hz)	
16-46		505.2	2.40 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.52 (br s, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.92 (s, 1H)	20

^aCDCl₃; ^bCD₃OD.

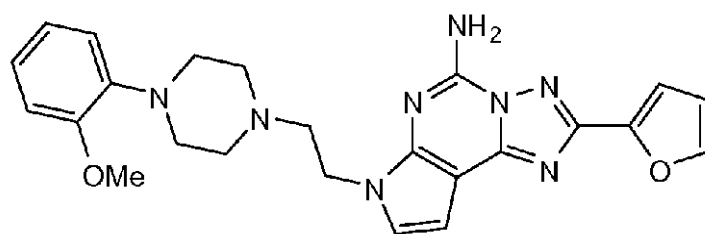
【実施例 17】

【0288】

2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、方法 B

【0289】

【化029】



【0290】

A. N' - (2 - アミノ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボヒドラジド

4 - クロロ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - アミン (0.5 g、2.96 ミリモル) 及び 2 - フロ酸ヒドラジド (0.76 g、6.0 ミリモル) を n - ブタノール (30 mL) 中に取り込む。混合物を N₂ 雰囲気下、120 で 2 時間攪拌する。真空下で溶媒を除去して、残渣を水で粉砕してろ過すると、N' - (2 - アミノ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボヒドラジド化合物が得られる。

LC/MS (M + 1 = 259.32)。

この物質を更に精製することなく次の工程で用いる。

【0291】

10

20

30

40

50

B. 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

標題 A の化合物、N' - (2 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボヒドラジド (0 . 4 g、1 . 55 ミリモル)、N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (1 . 89 g、9 . 3 ミリモル) 及びヘキサメチルジシラジン (2 mL) の混合物を 120 にて 1 晩加熱する。真空下で揮発物質を除去した後、残渣を水 (5 mL) で洗浄して、採取した固体を、EtOAc / MeOH (95 / 5) を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミンが得られる。

10

LC / MS (M + 1 = 241 . 0)。

¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 6 . 57 (m、1 H)、6 . 70 (m、1 H)、7 . 01 (m、1 H)、7 . 18 (m、1 H)、7 . 36 (br s、2 H、NH₂)、7 . 89 (s、1 H)、11 . 6 (br s、NH - ピロール)。

【 0292 】

C. 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

NaH (13 mg、0 . 32 ミリモル) の無水 DMF (2 mL) 懸濁液に、標題 B の化合物、2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン (60 mg、0 . 25 ミリモル) の無水 DMF (2 mL) 溶液を、0 でゆっくり加える。N₂ 雰囲気下、0 で 15 分間攪拌した後、1 - (2 - クロロエチル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン (0 . 275 ミリモル) を 0 で加える。混合物を RT まで温めて、1 晩攪拌する。次いで、反応混合物を水に注下して DCM で 3 回抽出する。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過して、真空下で濃縮する。粗生成物を、DCM / MeOH / NH₄OH (98 / 2 / 0 . 2) を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、2 - (フラン - 2 - イル) - 7 - (2 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミンが得られる。

20

30

LC / MS (M + 1 = 459 . 2)。

¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 2 . 56 (m、4 H)、2 . 67 (t、2 H、J = 6 . 0 Hz)、2 . 94 (m、4 H)、3 . 76 (s、3 H)、4 . 28 (t、2 H、J = 6 . 0 Hz)、6 . 60 (d、1 H、J = 3 . 2 Hz)、6 . 71 (m、1 H)、6 . 85 (m、2 H)、6 . 92 (m、2 H)、7 . 18 (m、2 H)、7 . 49 (br s、NH₂)、7 . 91 (d、1 H、J = 1 . 6 Hz)。

【実施例 18】

【 0293 】

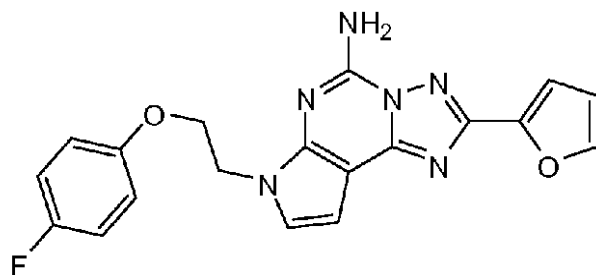
7 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) エチル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン

40

、方法 B

【 0294 】

【化 0 3 0】



【 0 2 9 5】

10

標題の化合物を実施例 17 に記載されているようにして製造する。

LC / MS ($M + 1 = 378.94$)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ 、 400 MHz) 4.32 (t、 2 H 、 $J = 5.6\text{ Hz}$)、 4.50 (t、 2 H 、 $J = 5.6\text{ Hz}$)、 6.62 (d、 1 H 、 $J = 3.6\text{ Hz}$)、 6.71 (m、 1 H)、 6.94 (m、 2 H)、 7.09 (t、 2 H 、 $J = 7.2\text{ Hz}$)、 7.19 (m、 2 H)、 7.54 (br s、 2 H)、 7.91 (d、 1 H 、 $J = 1.6\text{ Hz}$)。

【実施例 19】

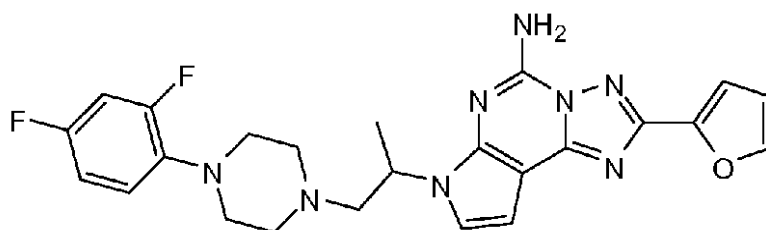
【 0 2 9 6】

20

7 - (1 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、方法 B

【 0 2 9 7】

【化 0 3 1】



30

【 0 2 9 8】

標題の化合物を実施例 17 に記載されているようにして製造する。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ 、 400 MHz) 0.92 (d、 3 H 、 $J = 6.64\text{ Hz}$)、 $2.50 - 2.58$ (m、 2 H)、 $2.79 - 2.89$ (m、 6 H)、 $3.10 - 3.19$ (m、 1 H)、 $3.98 - 4.02$ (m、 2 H)、 4.05 (dd、 1 H 、 $J = 13.86\text{ Hz}$ 及び 6.64 Hz)、 4.20 (dd、 1 H 、 $J = 13.86\text{ Hz}$ 及び 7.61 Hz)、 6.57 (d、 1 H 、 $J = 3.32\text{ Hz}$)、 6.69 (dd、 1 H 、 $J = 3.32\text{ Hz}$ 及び 1.76 Hz)、 $6.87 - 7.15$ (m、 2 H)、 7.16 (d、 2 H 、 $J = 2.93\text{ Hz}$)、 7.44 (s、 1 H)、 7.89 (s、 1 H)。

40

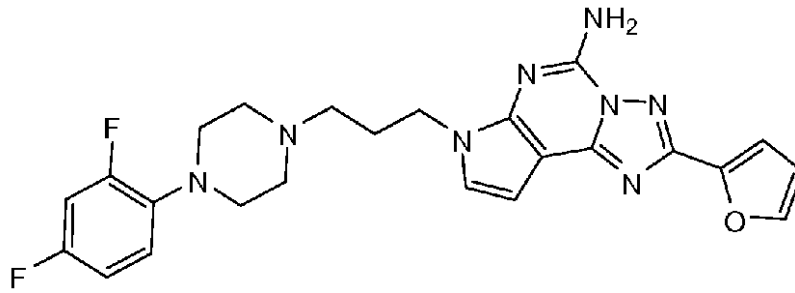
【実施例 20】

【 0 2 9 9】

7 - (3 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、方法 B

【 0 3 0 0】

【化 0 3 2】



【 0 3 0 1】

10

標題の化合物を実施例 17 に記載されているようにして製造する。

^1H NMR (CD_3OD 、400 MHz) 2.03 - 2.14 (m、2 H)、2.37 - 2.45 (m、2 H)、2.56 - 2.61 (m、4 H)、3.00 - 3.08 (m、4 H)、4.23 (t、2 H、 $J = 7\text{ Hz}$)、6.58 (d、1 H)、6.68 - 6.70 (m、5 H)、7.21 (d、1 H)、7.64 (s、1 H)。

【実施例 21】

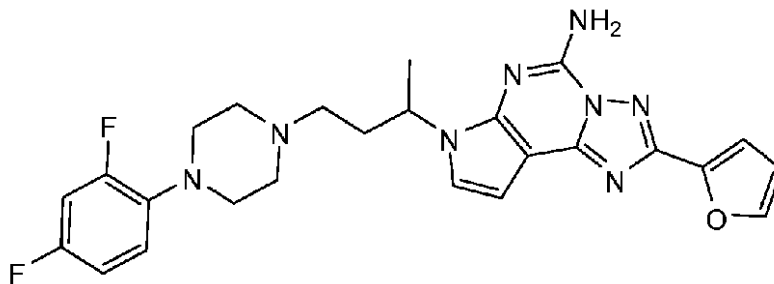
【 0 3 0 2】

7 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、方法 B

20

【 0 3 0 3】

【化 0 3 3】



30

【 0 3 0 4】

標題の化合物を実施例 17 に記載されているようにして製造する。

^1H NMR (CD_2Cl_2 、400 MHz) 1.53 (d、3 H、 $J = 6.83\text{ Hz}$)、1.93 - 2.04 (m、2 H)、2.45 - 2.63 (m、6 H)、2.95 - 3.05 (m、4 H)、4.82 - 4.92 (m、1 H)、5.88 (s、2 H)、6.60 (br s、1 H)、6.75 - 6.97 (m、4 H)、7.00 (d、1 H、 $J = 3.71\text{ Hz}$)、7.21 (d、1 H、 $J = 3.32\text{ Hz}$)、7.63 (d、1 H、 $J = 1.37\text{ Hz}$)。

【実施例 22】

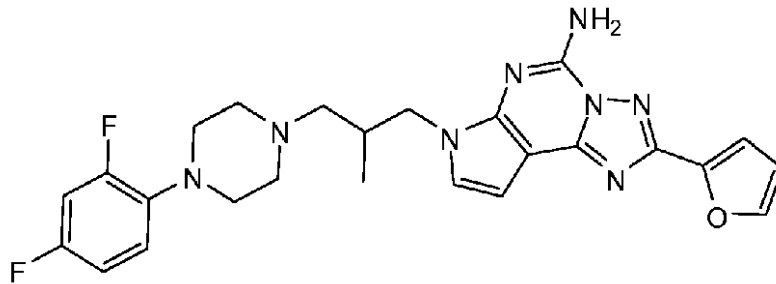
【 0 3 0 5】

7 - (3 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロピル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - アミン、方法 B

40

【 0 3 0 6】

【化 0 3 4】



【 0 3 0 7】

10

標題の化合物を実施例 17 に記載されているようにして製造する。

$^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2 、400 MHz) 0.88 (d、3H、 $J = 6.05\text{ Hz}$)、2.21 - 2.39 (m、3H)、2.45 - 2.70 (m、4H)、2.98 - 3.06 (m、4H)、3.94 (dd、1H、 $J = 13.76\text{ Hz}$ 及び 7.13 Hz)、4.35 (dd、1H、 $J = 13.76\text{ Hz}$ 及び 4.59 Hz)、5.74 (s、2H)、6.6 (m、1H)、6.7 - 6.97 (m、5H)、7.21 (d、1H、 $J = 3.32\text{ Hz}$)、7.63 (d、1H、 $J = 0.78\text{ Hz}$)。

【実施例 23】

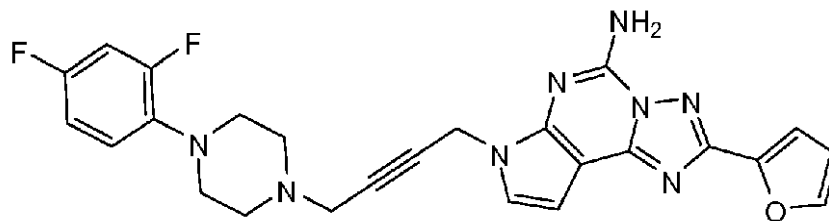
【 0 3 0 8】

7 - (4 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ブチニル) - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 5 - アミン、方法 B

20

【 0 3 0 9】

【化 0 3 5】



30

【 0 3 1 0】

標題の化合物を実施例 17 に記載されているようにして製造する。

$^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2 、400 MHz) 1.55 (s、2H)、2.70 - 2.75 (m、4H)、3.03 - 3.08 (m、4H)、3.39 (t、2H、 $J = 1.95\text{ Hz}$)、3.43 (d、2H、 $J = 5.27\text{ Hz}$)、5.00 (t、7H、 $J = 1.95\text{ Hz}$)、5.79 (s、2H)、6.61 (dd、1H、 $J = 3.51\text{ Hz}$ 及び 1.76 Hz)、6.76 - 6.99 (m、4H)、7.10 (d、1H、 $J = 3.51\text{ Hz}$)、7.20 (dd、1H、 $J = 3.42\text{ Hz}$ 及び 0.68 Hz)、7.63 (dd、1H、 $J = 1.76\text{ Hz}$ 及び 0.78 Hz)。

40

【実施例 24】

【 0 3 1 1】

N^1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N^4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ブタン - 1, 4 - ジアミン、方法 C

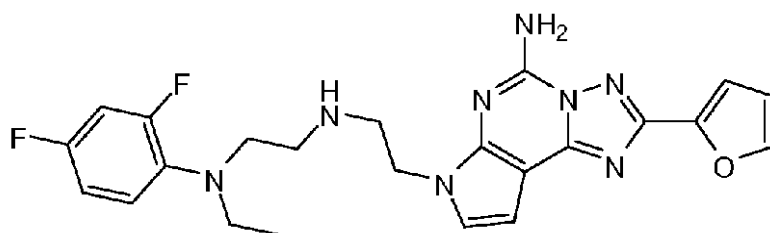
【 0 3 1 2】

Nc1nc2c(ncn2c3ccccc31)C4=CC=CC=C4O4

50

【 0 3 1 6 】

【 化 0 3 7 】



【 0 3 1 7 】

10

標題の化合物を実施例 2 4 に記載されているようにして製造する。

^1H NMR (CDCl₃) 0.94 (t, 3H, J = 7.08 Hz)、2.61 (t, 2H, J = 5.76 Hz)、2.85 - 3.24 (m, 6H)、4.24 (t, 2H, J = 6.05 Hz)、5.67 (br s, 2H)、6.50 - 6.60 (m, 1H)、6.59 - 6.71 (m, 1H)、6.78 - 6.80 (m, 1H)、6.81 - 6.88 (m, 1H)、6.88 (d, 1H, J = 3.4 Hz)、7.38 (dd, 1H, J = 8.81 Hz 及び 6.17 Hz)、7.50 (dd, 1H, J = 8.79 Hz 及び 6.20 Hz)、7.61 (m, 1H)。

【 実施例 2 6 】

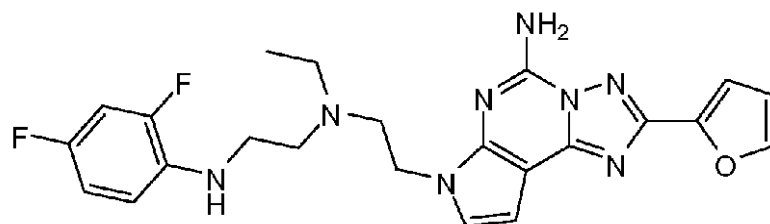
【 0 3 1 8 】

20

N¹ - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル)エチル) - N² - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ - エチルエタン - 1, 2 - ジアミン、方法 C

【 0 3 1 9 】

【 化 0 3 8 】



30

【 0 3 2 0 】

標題の化合物を実施例 2 4 に記載されているようにして製造する。

^1H NMR (CDCl₃) 1.14 (t, 3H, J = 7.20 Hz)、2.38 - 2.56 (m, 2H)、2.64 - 2.78 (m, 2H)、3.18 - 3.44 (m, 4H)、4.25 - 4.37 (m, 2H)、6.12 - 6.40 (m, 3H)、6.55 - 6.61 (m, 1H)、6.77 - 6.82 (m, 1H)、6.90 (d, 1H, J = 3.47 Hz)、7.08 - 7.17 (m, 1H)、7.21 - 7.25 (m, 1H)、7.58 - 7.65 (m, 1H)。

40

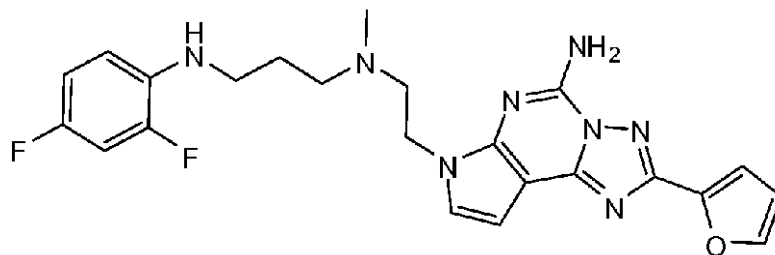
【 実施例 2 7 】

【 0 3 2 1 】

N¹ - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル)エチル) - N³ - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ - メチルプロパン - 1, 3 - ジアミン、方法 C

【 0 3 2 2 】

【化 0 3 9】



【 0 3 2 3】

10

標題の化合物を実施例 2 4 に記載されているようにして製造する。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.64 - 1.82 (m、2 H)、2.33 (s、3 H)、2.46 - 2.59 (m、2 H)、2.81 (t、2 H、 $J = 6.56 \text{ Hz}$)、3.06 (m、2 H)、4.26 (t、2 H、 $J = 6.59 \text{ Hz}$)、5.72 (s、2 H)、6.4 - 6.55 (m、1 H)、6.57 (dd、1 H、 $J = 3.29 \text{ Hz}$ 及び 1.73 Hz)、6.65 - 6.76 (m、2 H)、6.78 (dd、1 H、 $J = 9.49 \text{ Hz}$ 及び 3.44 Hz)、6.86 (m、1 H)、7.23 (d、1 H、 $J = 3.42 \text{ Hz}$)、7.61 (d、1 H、 $J = 0.88 \text{ Hz}$)。

【実施例 2 8】

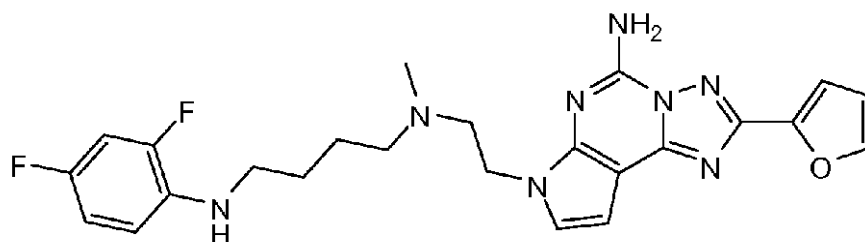
【 0 3 2 4】

20

N^1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル)エチル) - N^4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N^1 - メチルブタン - 1, 4 - ジアミン、方法 C

【 0 3 2 5】

【化 0 4 0】



30

【 0 3 2 6】

標題の化合物を実施例 2 4 に記載されているようにして製造する。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.44 - 1.62 (m、4 H)、2.30 (s、3 H)、2.41 (t、2 H、 $J = 6.74 \text{ Hz}$)、2.77 (t、2 H、 $J = 6.74 \text{ Hz}$)、3.00 (t、2 H、 $J = 6.37 \text{ Hz}$)、4.24 (t、2 H、 $J = 6.71 \text{ Hz}$)、5.72 (s、2 H)、6.45 - 6.55 (m、1 H)、6.57 (dd、1 H、 $J = 3.42 \text{ Hz}$ 及び 1.81 Hz)、6.65 - 6.76 (m、2 H)、6.78 (d、1 H、 $J = 3.47 \text{ Hz}$)、6.91 (dd、1 H、 $J = 3.47 \text{ Hz}$ 及び 1.81 Hz)、7.22 (dd、1 H、 $J = 3.44 \text{ Hz}$ 及び 0.71 Hz)、7.60 (dd、1 H、 $J = 1.73 \text{ Hz}$ 及び 0.76 Hz)。

40

【実施例 2 9】

【 0 3 2 7】

N^1 - (2 - (5 - アミノ - 2 - (フラン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ[3, 2 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 7 - イル)エチル) - N^2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N^1 , N^2 - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン、方法 D

【 0 3 2 8】

CN(C)CCN(Cc1c[nH]c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4O)C(=N)N=C5N=C(N)N=CN5)c6cc(F)c(F)cc6

10

20

30

40

50

50

50

50

標題 B の化合物、N¹ - (2 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - N² - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N¹ , N² - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (196 . 8 m g 、 0 . 50 ミリモル) 及び 2 -
 フロ酸ヒドラジド (126 . 0 m g 、 1 . 0 ミリモル) を NMP (2 . 0 m L) に溶解す
 る。溶液を 150 . 0 で 3 時間攪拌した後、RT まで冷却する。溶媒を除去すると、N¹ - (2 - アミノ - 7 - (2 - ((2 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) (メチル) ア

ミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フラン-2-カルボヒドラジドが得られる。

LC/MSは1つのピークとして生成物を示した。

【0332】

D・N¹-(2-(5-アミノ-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル)エチル)-N²-(2,4-ジフルオロフェニル)-N¹,N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

標題Cの化合物、N¹-(2-アミノ-7-(2-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル)-(メチル)アミノ)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フラン-2-カルボヒドラジド(前工程から精製せず)(0.50ミリモル)を、HMDs(2mL)及びBSA(2mL)に溶解する。混合物を120℃に1晩加熱し、RTに冷却して、溶媒を真空下で除去する。残渣をDCM(2mL)及び6NのHCl水溶液(2mL)の混合物に溶解して、RTで1時間攪拌する。1MのNaOH水溶液を用いて、pH値を12に調節する。有機層を分離して、水層を更にDCMで抽出する。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して、蒸発する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、N¹-(2-(5-アミノ-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル)エチル)-N²-(2,4-ジフルオロフェニル)-N¹,N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミンが得られる。

LC/MS(M+1=467)。

¹H NMR(DMSO-d₆) 2.22(s, 3H)、2.42-2.49(m, 2H)、2.65(s, 3H)、2.72(t, 2H, J=6.37Hz)、3.01(t, 2H, J=6.81Hz)、4.16(t, 2H, J=6.37Hz)、6.57(d, 1H, J=3.42Hz)、6.70(dd, 1H, J=3.39Hz及び1.78Hz)、6.75-6.90(m, 2H)、7.01-7.16(m, 2H)、7.18(dd, 1H, J=3.39Hz及び0.81Hz)、7.47(s, 2H)、7.99(dd, 1H, J=1.73Hz及び0.81Hz)。

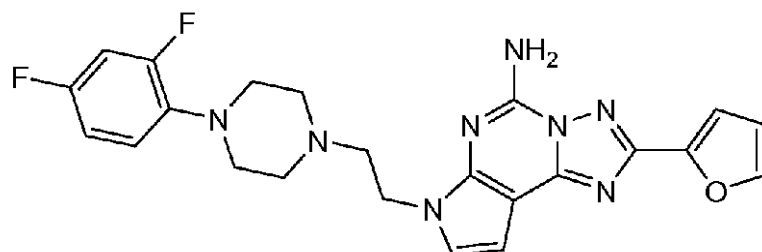
【実施例30】

【0333】

7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、方法E

【0334】

【化042】



【0335】

A・4-クロロ-7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

実施例29の標題A化合物、7-(2-ブromoエチル)-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(225mg、0.817ミリモル)及び1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン(193mg、0.976ミリモル)の無水アセトン(1mL)溶液に炭酸カリウム(322mg、2.44ミリモル)を加える。混合物を50℃に24時間加熱し、RTまで冷却し、真空下で濃縮して、残渣を水に溶解する。

水性混合物をEtOAcで繰り返し抽出して、合わせた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過して、蒸発乾固する。残渣を、MeOHの2%DCM溶液で溶出する、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、4-クロロ-7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミンが黄色の固体として得られる。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 2.68 (m, 4H)、2.77 (t, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$)、3.01 (m, 4H)、4.19 (t, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$)、4.88 (br s, 2H)、6.36 (d, 1H, $J = 4.0\text{ Hz}$)、6.77 - 6.87 (m, 3H)、6.96 (d, 1H, $J = 4.0\text{ Hz}$)。

【0336】

B・N'-(2-アミノ-7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フラン-2-カルボヒドラジド

標題Aの化合物、4-クロロ-7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(75 mg、0.19ミリモル)及び2-フロ酸ヒドラジド(49 mg、0.39ミリモル)のNMP(1 mL)溶液を150℃に3時間加熱する。RTまで冷却した後、粗反応物を、MeOHの5%~10%EtOAc溶液で溶出する、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。生成物を含有する分画を合わせて、蒸発乾固すると、N'-(2-アミノ-7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フラン-2-カルボヒドラジドが黄色の固体として得られる。

LC/MS ($M + 1 = 483.2$)。

【0337】

C・7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

標題Bの化合物、N'-(2-アミノ-7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フラン-2-カルボヒドラジド(53 mg、0.11ミリモル)をHMDs(0.5 mL)及びBSA(0.5 mL)に溶解する。混合物を120℃に16時間加熱し、次いでRTまで冷却して、蒸発乾固する。残渣を、DCM及び6NのHCl水溶液の混合物中、RTで1時間攪拌し、次いで1MのNaOH水溶液でpHを9に調節する。有機層を集めて、水層を更にDCMで抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過して、蒸発する。残渣を、MeOHの3%DCM溶液で溶出する、フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2-(フラン-2-イル)-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミンがオフホワイトの固体として得られる。

LC/MS ($M + 1 = 465.2$)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 3.01 (m, 2H)、3.25 (m, 2H)、3.39 (m, 2H)、3.52 (m, 4H)、4.86 (t, 2H, $J = 6.6\text{ Hz}$)、5.76 (br s, 2H)、6.54 (dd, 1H, $J = 1.8\text{ Hz}$ 及び 3.4 Hz)、6.8 - 6.72 (m, 3H)、7.11 (dd, 1H, $J = 4.6\text{ Hz}$)、7.19 (m, 2H)、7.57 (t, 1H, $J = 0.8\text{ Hz}$)。

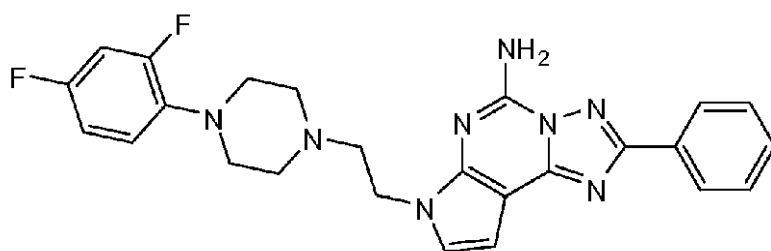
【実施例31】

【0338】

7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン、方法E

【 0 3 3 9 】

【 化 0 4 3 】



10

【 0 3 4 0 】

A. N'-(2-amino-7-(2-(4-(2,4-difluorophenyl)piperazin-1-yl)ethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)benzohydrazide

実施例 30 の標題 A 化合物、4-クロロ-7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(150.0 mg、0.38 ミリモル)及びベンゾイルヒドラジド(104.0 mg、0.76 ミリモル)を NMP (2.0 mL) に溶解する。溶液を 150 で 3 時間攪拌した後、RT まで冷却する。反応混合物を含有しているバイアルを低温にしておいて、N₂ 気流を吹き付けて溶媒を除去する。残渣をメタノールに溶解して、フラッシュクロマトグラフィーのカラムに載せる。カラムを EtOAc、次いで MeOH の 5% EtOAc 溶液、最後に MeOH の 10% EtOAc 溶液で溶出する。TLC 上のアミン生成物の縞に基づいて、アシルヒドラジドの後に出てくる全ての物質を集める。溶媒を蒸発すると、N'-(2-amino-7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンゾヒドラジドが褐色の粉末として得られる。

20

¹H NMR (CDCl₃) 2.68 (m, 4H)、2.76 (t, 2H, J = 8.0 Hz)、3.02 (m, 4H)、4.16 (t, 2H, J = 8.0 Hz)、4.64 (br s, 2H)、6.27 (d, 1H, J = 4.0 Hz)、6.77 - 6.95 (m, 3H)、6.78 (d, 1H, J = 4.0 Hz)、7.47 - 7.60 (m, 3H)、7.87 (m, 2H)。

30

【 0 3 4 1 】

B. 7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミン

標題 A の化合物、N'-(2-amino-7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンゾヒドラジド(32.6 mg、6.6 ミリモル)を HMDS (0.8 mL) 及び BSA (0.8 mL) に懸濁して、混合物を 120 で 16 時間攪拌する。反応液を RT まで冷却して溶媒を真空下で除去する。残渣を DCM (0.5 mL) 及び 6 N の HCl 水溶液 (0.5 mL) の混合物に溶解して、RT で 1 時間攪拌する。1 M の NaOH 水溶液を用いて pH 値を 12 に調節する。有機層を分離して、水層を更に DCM で抽出する。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過して、蒸発する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、7-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2-フェニル-7H-ピロロ[3,2-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミンが、淡黄色の粉末として得られる。

40

LC / MS (M + 1 = 475)

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.62 (m, 4H)、2.76 (t, 2H, J = 8.0 Hz)、2.93 (m, 4H)、4.28 (t, 2H, J = 8.0 Hz)、6.62 (d, 1H, J = 4.0 Hz)、6.93 - 7.21 (m, 3H)、7.17 (d、

50

1 H、J = 4.0 Hz)、7.49 (br s、2 H)、7.52 (m、3 H)、8.23 (m、2 H)。

【実施例 32】

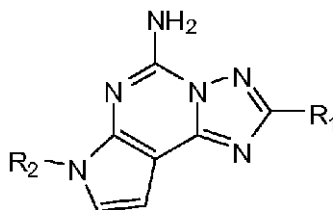
【0342】

次の化合物を、実施例 30 及び 31 に記載されているようにして製造する (方法 E)。

【0343】

【表 2 - 1】

表 2: 方法 E



10

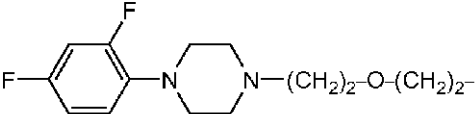

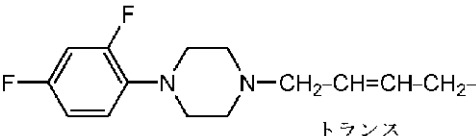

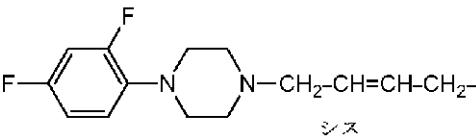

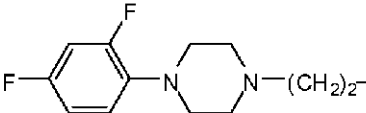

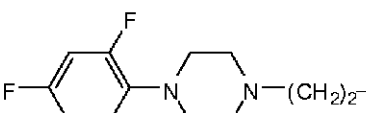

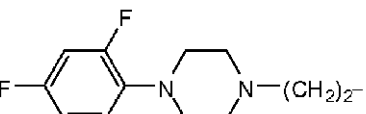
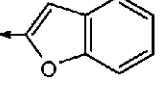
実施例 No.	R ₂	R ₁	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
32-1			1.33-1.49 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.39-2.51 (m, 4H), 2.82-2.98 (m, 4H), 4.09 (t, 2H, J = 7.08 Hz), 5.68 (s, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.59-6.91 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, J = 3.42 Hz), 7.53 (s, 1H) ^a
32-2			1.28 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 4H), 2.89-3.05 (m, 4H), 4.08 (t, 2H, J = 7.10 Hz), 5.94 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.64 - 6.88 (m, 4H), 7.13-7.25 (m, 1H), 7.54 (s, 1H) ^b

20

30

【0344】

【表 2 - 2】

実施例 No.	R ₂	R ₁	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)	
32-3			2.46-2.66 (m, 6H), 2.78-2.98 (m, 4H), 3.54 (t, 2H, J = 5.39 Hz), 3.75 (t, 2H, J = 5.37 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 5.37 Hz), 5.87 (br s, 2H), 6.46-6.56 (m, 1H), 6.60-6.80 (m, 4H), 6.93 (d, 1H, J = 3.47 Hz), 7.18 (d, 1H), 7.56 (s, 1H) ^b	10
32-4			2.42-2.55 (br s, 4H), 2.86-3.02 (m, 6H), 4.69 (d, 2H, J=5.66 Hz), 5.50-5.82 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.64-6.91 (m, 5H), 7.11 (d, 1H, J = 2.88 Hz), 7.54 (s, 1H) ^a	
32-5			2.42-2.55 (br s, 4H), 2.86-3.02 (m, 6H), 4.69 (d, 2H, J=5.66 Hz), 5.50-5.82 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.64-6.91 (m, 5H), 7.11 (d, 1H, J = 2.88 Hz), 7.54 (s, 1H) ^a	20
32-6			2.62 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.93 (m, 4H), 4.26 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.93 - 7.21 (m, 3H), 7.17 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.22 (dd, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H)	
32-7			2.19 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.73 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.92 (m, 4H), 3.82 (dd, 1H, J = 8.0 Hz and 4.0 Hz), 3.95 (dd, 1H, J = 8.0 Hz and 4.0 Hz), 4.25 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 5.03 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.93-7.35 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.40 (br s, 2H)	30
32-8			2.62 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.93 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.92-7.17 (m, 3H), 7.19 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 7.44 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 7.60 (br s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 4.0 Hz)	40

【表 2 - 3】

実施例 No.	R ₂	R ₁	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)	
32-9			2.62 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.93 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.90-7.20 (m, 3H), 7.18 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.72 (d, 1H, J = 4.0 Hz)	10
32-10			2.62 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.93 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.90-7.20 (m, 3H), 7.19 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.57 (br s, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.52 (dt, 1H), 8.70 (dd, 1H), 9.38 (d, 1H)	
32-11			2.62 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.93 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.04 (m, 5H), 7.21 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.39 (t, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H), 10.86 (s, 1H)	20
32-12			2.63 (s, 4H) 2.76 (t, 2H, J = 6.71 Hz) 2.93 (s, 4H) 4.27 (t, 2H, J = 6.47 Hz) 6.58 (d, 1H, J = 3.47 Hz) 6.85-7.27 (m, 5H) 7.43 (s, 2H) 7.86 (s, 1H) 8.37 (s, 1H)	30

^aCD₂Cl₂; ^bCDCl₃.

【 図 1 】

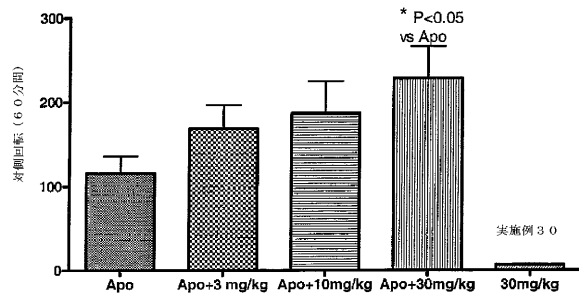


図 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AUS 08/58544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/90 (2009.01) USPC - 514/261.1 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) USPC - 514/261.1 (see search terms below)		
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 practicable, search terms used) USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: adenosine A2A receptor, antagonists, pyrimidine, triazolo, triazolo[1,5-c]pyrimidine, treatment, Parkinson's disease, senile dementia, psychoses, ADD, ADHD, pyrrole, pyrazole, QSAR, modeling, binding site, pharmacophore, ligand. INTERNET search - Google - same		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/103055 A1 (NEUSTADT et al.) 03 November 2005 (03.11.2005), Abstract; pg 2, ln 16 - pg 4, ln 10; pg 4, ln 15-21.	1-15
Y	US 6,664,252 B2 (CASTELHANO et al.) 16 December 2003 (16.12.2003), Abstract; col 34, ln 38-47.	1-15
Y	WEI et al., 3D-Pharmacophore Models for Selective A2A and A2B Adenosine Receptor Antagonists, J. Chem. Inf. Model., 2007, 47 (2), pp 613-625, Publication Date (Web): March 2, 2007, Abstract only.	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 June 2009 (22.06.2009)		Date of mailing of the international search report 09 JUL 2009
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/58544

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 16-34
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)		A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)		A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)		A 6 1 P 25/30	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)		A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		C 0 7 D 519/00	3 0 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,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,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,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

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB06 CC04 DD02 EE05 FF01 GG04 HH02 HH03 HH04
 4C072 MM01 UU01
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB08 CB29 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02
 ZA05 ZA12 ZA15 ZA16 ZA22 ZA75 ZA89 ZC20 ZC39 ZC42
 ZC52

【要約の続き】

）及び睡眠時周期的脚運動（ P L M S ）のような異常動作の病気、；肝硬変、及び線維症及び脂肪肝；強皮症のような疾患における皮膚線維症の治療；及び常習行為の軽減のために使用することができる。特に、本発明の化合物は、パーキンソン病のような神経変性疾患による運動障害を改善するために用いることができる。

【選択図】図 1