

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-534339

(P2009-534339A)

(43) 公表日 平成21年9月24日 (2009.9.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 7 3 / 3 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 7 3 / 3 4 3 6 1	4 C 0 8 5
A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006.01)	C 0 7 D 4 7 3 / 3 4 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1 1 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1	
A 6 1 P 1 1 / 0 6 (2006.01)	A 6 1 P 1 1 / 0 0	
A 6 1 P 3 3 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 1 1 / 0 6	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 105 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-505780 (P2009-505780)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月19日 (2007.4.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年12月18日 (2008.12.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/003436
 (87) 国際公開番号 W02007/121921
 (87) 国際公開日 平成19年11月1日 (2007.11.1)
 (31) 優先権主張番号 0607953.7
 (32) 優先日 平成18年4月21日 (2006.4.21)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

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

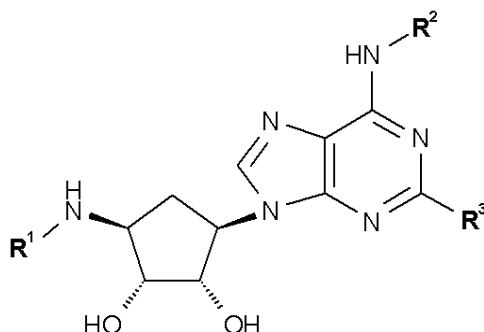
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アデノシンA₂A受容体アゴニストとして使用するためのプリン誘導体

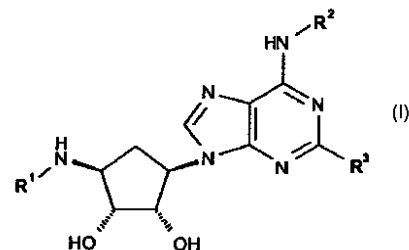
(57) 【要約】

式 (I)

【化1】



I



(I)

[式中、R₁、R₂およびR₃は、本明細書中に定義の通りである。]

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩、ならびにそれらの製造方法および医薬としての使用。

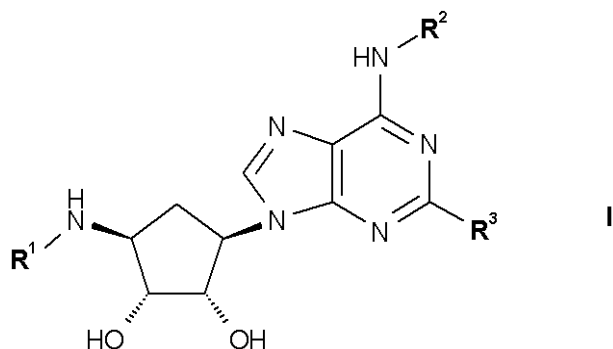
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アデノシン A_{2A} 受容体の活性化により仲介される状態（該アデノシン A_{2A} 受容体の活性化により仲介される状態が、嚢胞性線維症、肺高血圧、肺線維症、炎症性腸症候群、創傷治癒、糖尿病性腎症、移植組織における炎症の減少、病原菌により引き起こされる炎症性疾患、心血管状態、冠状動脈狭窄症の重症度の評価、放射性造影剤と結合させた冠動脈活性の画像、血管形成術を用いる補助療法、臓器虚血および再かん流傷害の処置のためのプロテアーゼ阻害剤の併用療法、気管支上皮細胞における創傷治癒、血小板凝集の処置のためのインテグリン・アンタゴニストの併用療法、気管支拡張症からなる群から選択される。）の処置のための、睡眠促進剤としての、脱髄疾患の処置のための薬剤としての、

10

【化 1】



20

[式中、R¹ は、

水素、C₁ - C₈ - アルキルカルボニル、C₃ - C₈ - シクロアルキルカルボニル、- S O₂ - C₁ - C₈ - アルキル、C₇ - C₁₄ - アラルキルカルボニル、または所望により R⁴ により置換されていてよい - C(=O) - C(=O) - NH - C₁ - C₈ - アルキルであり；

R² は、

水素または所望により C₆ - C₁₀ - アリールにより置換されていてよい C₁ - C₈ - アルキルであり；

30

R³ は、

水素、ハロ、C₂ - C₈ - アルケニルまたは C₂ - C₈ - アルキニルであるか、

または、R³ は、所望によりアミノにより置換されていてよい C₃ - C₈ - シクロアルキルにより所望により置換されていてよいアミノであるか、

または、R³ は、所望によりヒドロキシ、C₆ - C₁₀ - アリールまたは R⁵ により置換されていてよい C₁ - C₈ - アルキルアミノであるか、

または、R³ は、所望によりアミノまたは - NH - C(=O) - NH - R⁷ により置換されていてよい R⁶ であるか、

または、R³ は、所望により - NH - C(=O) - NH - R⁷ により置換されていてよい - NH - R⁶ であるか、

40

または、R³ は、所望によりアミノ、C₁ - C₈ - アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノもしくは - NH - C(=O) - NH - R⁸ により置換されていてよい、C₁ - C₈ - アルキルアミノカルボニルまたは C₃ - C₈ - シクロアルキルアミノ - カルボニルであり；

R⁴、R⁵ および R⁶ は、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環は、所望によりハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、C₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - アルキルスルホニル、アミノカルボニル、C₁ - C₈ - アルキルカルボニルまたは所望によりアミノカルボニルにより置換され

50

ていてよい $C_1 - C_8$ - アルコキシにより置換されていてよく；そして

R^7 および R^8 は、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環は、所望によりハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキルスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、所望によりアミノカルボニルにより置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルコキシ、または窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロ環式環により置換されていてよく、該環はまた、所望によりハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキルスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、所望によりアミノカルボニルにより置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルコキシにより置換されていてよい。]

で示される、遊離形または塩形態の化合物の使用。

【請求項 2】

R^1 が、

$C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル、 $-SO_2 - C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_7 - C_{14}$ - アラルキルカルボニルまたは所望により R^4 により置換されていてよい $-C(=O) - C(=O) - NH - C_1 - C_8$ - アルキルであり；
 R^2 が、

水素または所望により $C_6 - C_{10}$ - アリールにより置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルであり；

R^3 が、

ハロまたは $C_2 - C_8$ - アルキニルであるか、

または、 R^3 が、所望によりアミノにより置換されていてよい $C_3 - C_8$ - シクロアルキルにより所望により置換されていてよいアミノであるか、

または、 R^3 が、所望によりヒドロキシ、 $C_6 - C_{10}$ - アリールまたは R^5 により置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルアミノであるか、

または、 R^3 が、所望によりアミノまたは $-NH - C(=O) - NH - R^7$ により置換されていてよい R^6 であるか、

または、 R^3 が、所望により $-NH - C(=O) - NH - R^7$ により置換されていてよい $-NH - R^6$ であるか、

または、 R^3 が、所望により $-NH - C(=O) - NH - R^8$ により置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルアミノカルボニルであり；

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、所望により $C_1 - C_8$ - アルキルにより置換されていてよく；そして

R^7 および R^8 は、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、所望によりハロ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキル - スルホニル、または窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロ環式環により置換されていてよい、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 3】

R^1 が、

$C_1 - C_4$ - アルキルカルボニル、 $C_3 - C_5$ - シクロアルキルカルボニル、 $-SO_2 - C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_7 - C_{10}$ - アラルキルカルボニルまたは所望により一箇所で R^4 により置換されていてよい $-C(=O) - C(=O) - NH - C_1 - C_4$ - アルキルであり；

R^2 が、

10

20

30

40

50

水素、非置換 $C_1 - C_6$ - アルキルまたは一箇所で $C_6 - C_{10}$ - アリールにより置換された $C_1 - C_5$ - アルキルであり；

R^3 が、

ハロまたは $C_2 - C_6$ - アルキニルであるか、

または、 R^3 が、所望により一箇所でアミノにより置換されていてよい、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキルにより所望により一箇所で置換されていてよいアミノであるか、

または、 R^3 が、ヒドロキシ、フェニルまたは R^5 により一または二箇所で置換された $C_1 - C_4$ - アルキルアミノであるか、

または、 R^3 が、所望によりアミノまたは $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により一箇所で置換されていてよい R^6 であるか、

または、 R^3 が、所望により一箇所で $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により置換されていてよい $-NH-R^6$ であるか、

または、 R^3 が、 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ により一箇所で置換された $C_1 - C_4$ - アルキルアミノカルボニルであり；

R^4 、 R^5 および R^6 が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、所望により $C_1 - C_4$ - アルキルにより一箇所で置換されていてよく；そして

R^7 および R^8 が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、所望によりハロ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキルスルホニル、または 5 もしくは 6 員の N - ヘテロ環式環により一箇所または二箇所で置換されていてよい、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 4】

R^1 が、

水素、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル、 $-SO_2 - C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_7 - C_{14}$ - アラルキルカルボニルまたは所望により R^4 により置換されていてよい $-C(=O)-C(=O)-NH-C_1 - C_8$ - アルキルであり；

R^2 が、

水素または所望により $C_6 - C_{10}$ - アリールにより置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルであり；

R^3 が、

水素、ハロ、 $C_2 - C_8$ - アルケニルまたは $C_2 - C_8$ - アルキニルであるか、

または、 R^3 が、所望によりアミノにより置換されていてよい $C_3 - C_8$ - シクロアルキルにより所望により置換されていてよいアミノであるか、

または、 R^3 が、所望によりヒドロキシ、 $C_6 - C_{10}$ - アリールまたは R^5 により置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルアミノであるか、

または、 R^3 が、所望によりアミノまたは $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により置換されていてよい R^6 であるか、

または、 R^3 が、所望によりアミノ、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノもしくは $-NH-C(=O)-NH-R^8$ により置換されていてよい、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノカルボニルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノ - カルボニルであり；

R^4 、 R^5 および R^6 が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であり；そして

R^7 および R^8 が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環により所望により置換されていてよい、請求項

10

20

30

40

50

1 記載の化合物の使用。

【請求項 5】

R¹ が、C₁ - C₈ - アルキルカルボニル、C₃ - C₈ - シクロアルキルカルボニル、
- SO₂ - C₁ - C₈ - アルキル、C₇ - C₁₄ - アラルキルカルボニルまたは所望によ
り R⁴ により置換されていてよい - C(=O) - C(=O) - NH - C₁ - C₈ - アルキ
ルであり；

R² が、水素または所望により C₆ - C₁₀ - アリールにより置換されていてよい C₁ -
C₈ - アルキルであり；

R³ が、ハロまたは C₂ - C₈ - アルキニルであるか、

または、R³ が、所望によりアミノにより置換されていてよい C₃ - C₈ - シクロアルキ
ルにより所望により置換されていてよいアミノであるか、

または、R³ が、所望によりヒドロキシ、C₆ - C₁₀ - アリールまたは R⁵ により置換
されていてよい C₁ - C₈ - アルキルアミノであるか、

または、R³ が、所望によりアミノまたは - NH - C(=O) - NH - R⁷ により置換さ
れていてよい R⁶ であるか、

または R³ が、所望により - NH - C(=O) - NH - R⁸ により置換されていてよい C₁ -
C₈ - アルキルアミノカルボニルであり；

R⁴、R⁵ および R⁶ が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少
なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であり；そして

R⁷ および R⁸ が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくと
も 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘ
テロ環式環が、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテ
ロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環により所望により置換されていてよい、請求項
4 記載の化合物の使用。

【請求項 6】

R¹ が、C₁ - C₄ - アルキルカルボニル、C₃ - C₆ - シクロアルキルカルボニル、
- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、C₇ - C₁₀ - アラルキルカルボニルまたは所望によ
り R⁴ により置換されていてよい - C(=O) - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキ
ルであり；

R² が、水素または所望により C₆ - C₁₀ - アリールにより置換されていてよい C₁ -
C₆ - アルキルであり；

R³ が、ハロまたは C₂ - C₅ - アルキニルであるか、

または、R³ が、所望によりアミノにより置換されていてよい C₃ - C₈ - シクロアルキ
ルにより所望により置換されていてよいアミノであるか、

または、R³ が、所望によりヒドロキシ、C₆ - C₈ - アリールまたは R⁵ により置換さ
れていてよい C₁ - C₄ - アルキルアミノであるか、

または、R³ が、所望によりアミノまたは - NH - C(=O) - NH - R⁷ により置換さ
れていてよい R⁶ であるか、

または、R³ が、所望により - NH - C(=O) - NH - R⁸ により置換されていてよい
C₁ - C₄ - アルキルアミノカルボニルであり；

R⁴、R⁵ および R⁶ が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少
なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であり；そして

R⁷ および R⁸ が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくと
も 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘ
テロ環式環が、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテ
ロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環により所望により置換されていてよい、請求項
5 記載の化合物の使用。

【請求項 7】

R¹、R² および R³ が、下記の表に示すとおりである、請求項 1 記載の式 I の化合物
の使用。

10



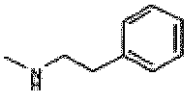
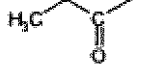




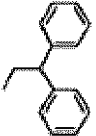
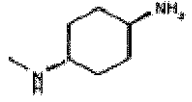
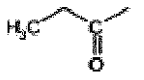
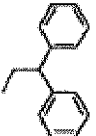





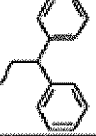


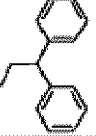
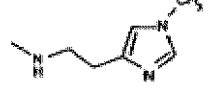

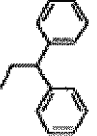

20

30

40

50

【化 2】

R ¹	R ²	R ³
	-H	-Cl
	-H	
	-H	
		-Cl
		
		
		
		
		
		

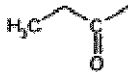



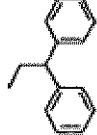
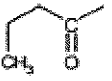
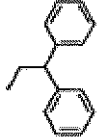



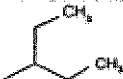


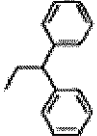
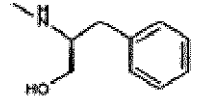

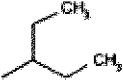
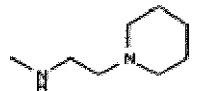

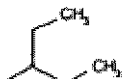


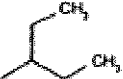


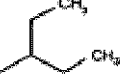
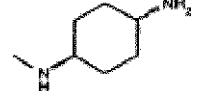

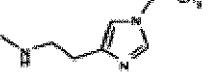


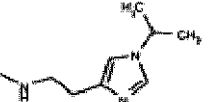
10

20

30

40

【化 3】

		
		-Cl
		-Cl
		-Cl
		
		
		
		
		
		
	-H	
		

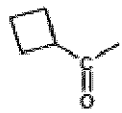

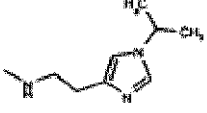
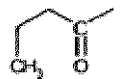


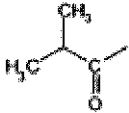
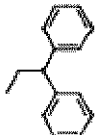





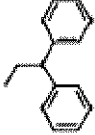
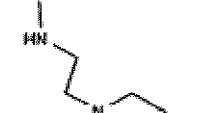


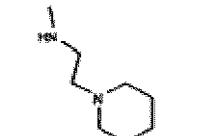
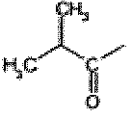
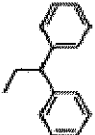
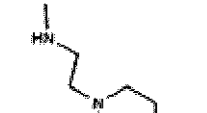


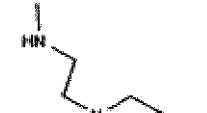


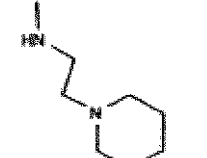
10

20

30

40

【化 4】


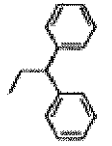
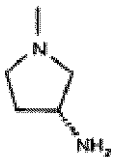

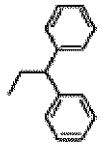
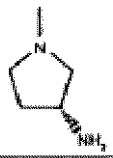
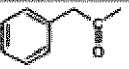
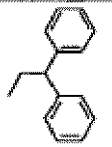
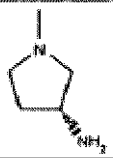
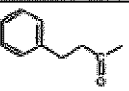
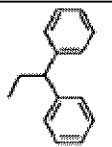
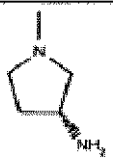
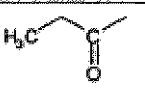
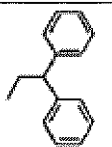
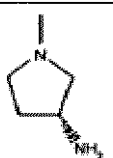
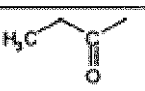
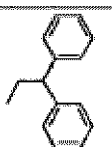

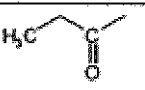
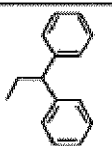
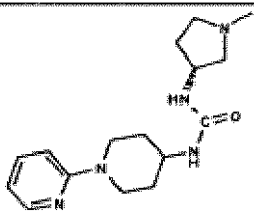

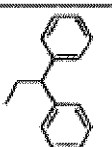
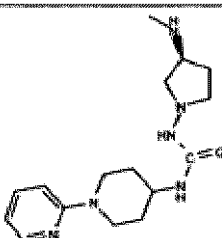

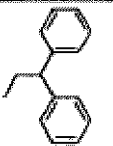
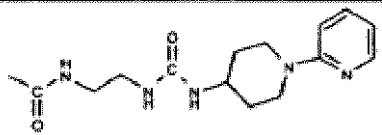
10

20

30

40

【化 5】


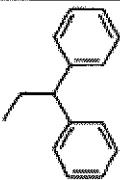
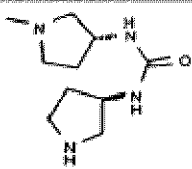
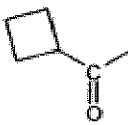



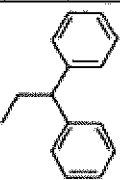
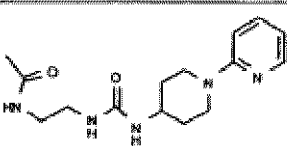


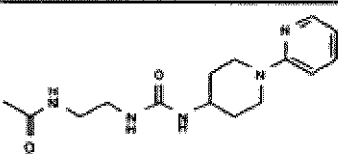


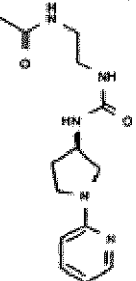
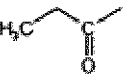
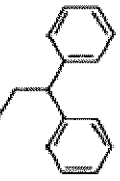
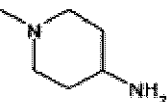



10

20

30

40

【化 6】

R ¹	R ²	R ³
		
		
		
		
		
		
		



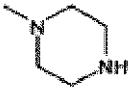


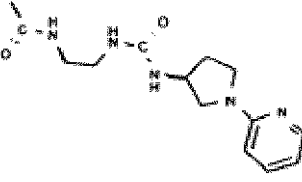
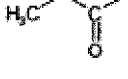

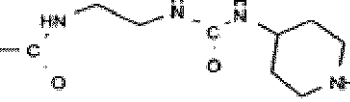


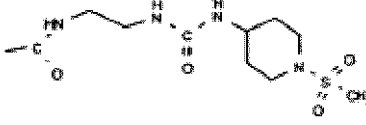

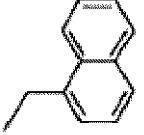
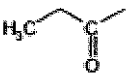


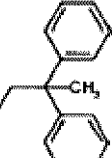

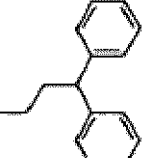



10

20

30

40

【化 7】

		
		
		
		
		-Cl
		-Cl
		-Cl
		-Cl
		

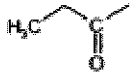
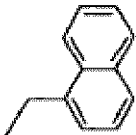
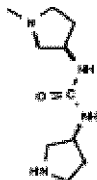

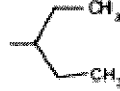


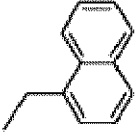
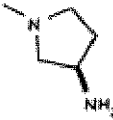
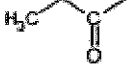
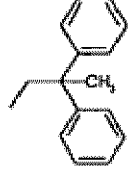


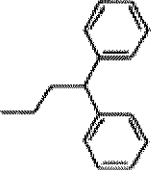
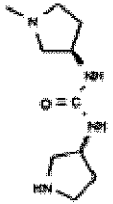
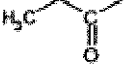
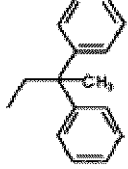
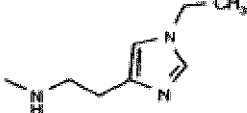

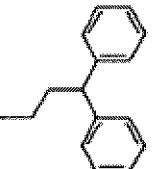
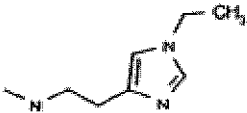


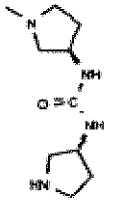
10

20

30

40

【化 8】

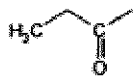
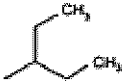
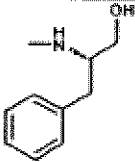
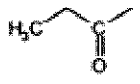
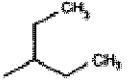


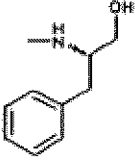
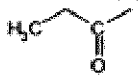
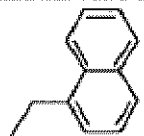
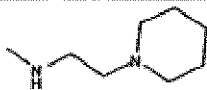
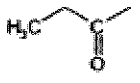
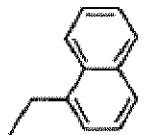
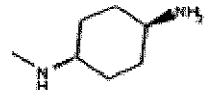
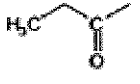
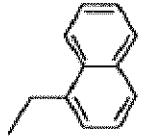
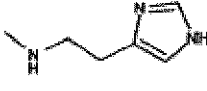
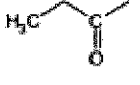
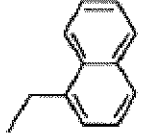



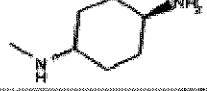
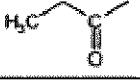

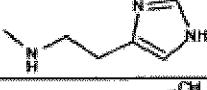




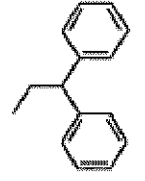
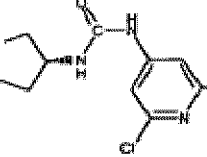
10

20

30

40

【化 9】

		
		
	-H	
		
		
		
		
		
		
		
		


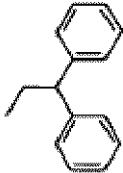
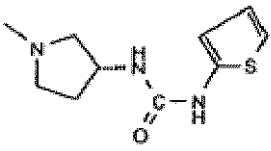

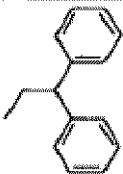
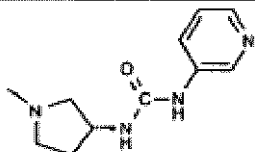

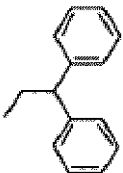
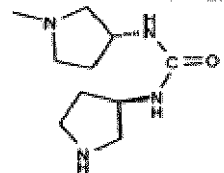

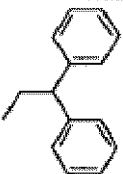
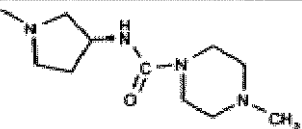

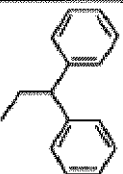
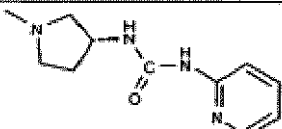

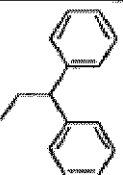



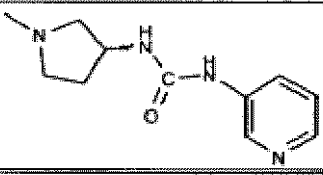
10

20

30

40

【化 10】

10

20

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有機化合物、それらの製造および医薬としての使用に関する。

40

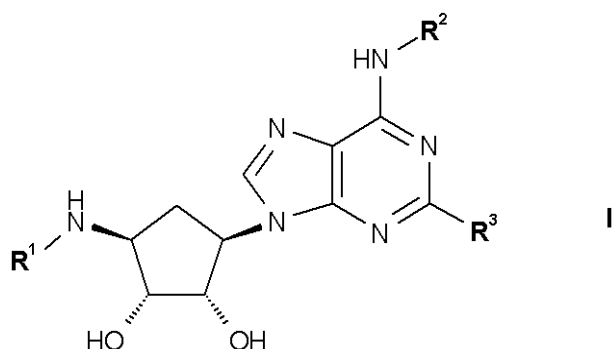
【発明の開示】

【0002】

一局面において、本発明は、アデノシン A_{2A} 受容体の活性化により仲介される状態（該アデノシン A_{2A} 受容体の活性化により仲介される状態は、嚢胞性線維症、肺高血圧、肺線維症、炎症性腸症候群、創傷治癒、糖尿病性腎症、移植組織における炎症の減少、病原菌により引き起こされる炎症性疾患、心血管状態、冠状動脈狭窄症の重症度の評価、放射性造影剤と結合させた冠動脈活性の画像、血管形成術を用いる補助療法、臓器虚血および再かん流傷害の処置のためのプロテアーゼ阻害剤の併用療法、気管支上皮細胞における創傷治癒、および血小板凝集の処置のためのインテグリン・アンタゴニストの併用療法からなる群から選択される。）の処置のための薬剤の製造のための、式 I

50

【化 1】



10

[式中、 R^1 は、

水素、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル、 $-SO_2 - C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_7 - C_{14}$ - アラルキルカルボニル、または所望により R^4 により置換されていてよい $-C(=O) - C(=O) - NH - C_1 - C_8$ - アルキルであり；

R^2 は、

水素または所望により $C_6 - C_{10}$ - アリールにより置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルであり；

20

R^3 は、

水素、ハロ、 $C_2 - C_8$ - アルケニルまたは $C_2 - C_8$ - アルキニルであるか、または、 R^3 は、所望によりアミノにより置換されていてよい $C_3 - C_8$ - シクロアルキルにより所望により置換されていてよいアミノであるか、

または、 R^3 は、所望によりヒドロキシ、 $C_6 - C_{10}$ - アリールまたは R^5 により置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルアミノであるか、

または、 R^3 は、所望によりアミノまたは $-NH - C(=O) - NH - R^7$ により置換されていてよい R^6 であるか、

または、 R^3 は、所望により $-NH - C(=O) - NH - R^7$ により置換されていてよい $-NH - R^6$ であるか、

30

または、 R^3 は、所望によりアミノ、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノもしくは $-NH - C(=O) - NH - R^8$ により置換されていてよい、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノカルボニルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノ - カルボニルであり；

【0003】

R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環式環であって、該5または6員のヘテロ環式環は、所望によりハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキルスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニルまたは所望によりアミノカルボニルにより置換されてよい $C_1 - C_8$ - アルコキシにより置換されていてよく；そして

40

R^7 および R^8 は、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環式環であって、該5または6員のヘテロ環式環は、所望によりハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキルスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、所望によりアミノカルボニルにより置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルコキシ、または窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5もしくは6員のヘテロ環式環により置換されていてよく、該環はまた、所望によりハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキルスルホニル、アミノカルボニル、 C

50

$C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、所望によりアミノカルボニルにより置換されていてよい
 $C_1 - C_8$ - アルコキシにより置換されていてよい。]

で示される、遊離形または塩形態の化合物の使用を提供する。

【0004】

本明細書で用いる用語は、下記の意味を有する：

“所望により置換されていてよい”は、1箇所以上、好ましくは一箇所または二箇所、下記に列記したラジカルの何れか1個または何れかの組合せにより置換されていてよいことが示される基を意味する。

【0005】

本明細書で用いる“ハロ”または“ハロゲン”は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る。好ましくは、ハロは塩素である。 R^3 がハロのとき、それは好ましくはクロロである。 R^3 が $-NH-C(=O)-NH-R^7$ （式中、 R^7 は、ハロにより置換された、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環式環である。）により置換された R^6 であるとき、ヘテロ環式環は、クロロにより二箇所置換される。

10

【0006】

本明細書で用いる“ $C_1 - C_8$ - アルキル”は、1ないし8個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキルを意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$ - アルキルは、 $C_1 - C_6$ - アルキルである。 R^2 が、所望により $C_6 - C_{10}$ - アリールにより置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルであるとき、 R^2 は、好ましくは非置換 $C_1 - C_6$ - アルキル、とりわけペンチルもしくはヘキシル、よりとりわけ $-CH(C_2H_5)_2$ もしくは $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ であるか、または R^2 は、 $C_6 - C_{10}$ - アリールにより置換された $C_1 - C_5$ - アルキル、とりわけナフチルにより一箇所で、またはフェニルにより二箇所で置換された $C_2 - C_5$ - アルキル（よりとりわけペンチル）である。

20

【0007】

本明細書で用いる“ $C_2 - C_8$ - アルケニル”は、2ないし8個の炭素原子および1個以上の炭素 - 炭素二重結合を含む、直鎖または分枝炭化水素鎖を意味する。好ましくは、 $C_2 - C_8$ - アルケニルは、 $C_2 - C_4$ - アルケニルである。

【0008】

本明細書で用いる“ $C_2 - C_8$ - アルキニル”は、2ないし8個の炭素原子および1個以上の炭素 - 炭素三重結合、ならびに所望により1個以上の炭素 - 炭素二重結合を含む、直鎖または分枝炭化水素鎖を意味する。好ましくは、 $C_2 - C_8$ - アルキニルは、 $C_2 - C_6$ - アルキニルである。 R^3 が $C_2 - C_8$ - アルキニルであるとき、それは好ましくは、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、とりわけヘキシニル、よりとりわけ $-C \equiv C - C_4H_9$ である。

30

【0009】

本明細書で用いる“ $C_1 - C_8$ - アルコキシ”は、1ないし8個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルコキシを意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$ - アルコキシは $C_1 - C_4$ - アルコキシである。

【0010】

40

本明細書で用いる“ $C_3 - C_8$ - シクロアルキル”は、3ないし8個の環炭素原子を有するシクロアルキルを意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル（これらの何れも、1個以上の、通常1個または2個の $C_1 - C_4$ - アルキル基により置換されていてよい。）のような単環式基、またはビスシクロヘプチルまたはビスシクロオクチルのような二環式基である。好ましくは、“ $C_3 - C_8$ - シクロアルキル”は、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキルである。 R^3 が、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルにより置換されたアミノであるとき、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルは、好ましくは $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、よりとりわけシクロヘキシルである。

【0011】

50

本明細書で用いる“ $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ”および“ジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノ”は、上記に定義の、1個または2個の $C_1 - C_8$ - アルキル基(それらは、同一または異なっていてよい。)によりそれぞれ置換されたアミノを意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノおよびジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノは、それぞれ、 $C_1 - C_4$ - アルキルアミノおよびジ($C_1 - C_4$ - アルキル)アミノである。 R^3 が、所望により $C_1 - C_8$ - アルキルアミノにより置換されていてよいとき、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノは、好ましくは $C_1 - C_4$ - アルキルアミノ、とりわけエチルアミノまたはプロピルアミノである。

【0012】

本明細書で用いる“ $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル”および“ $C_1 - C_8$ - アルコキシカルボニル”は、炭素原子によりカルボニル基に結合した、それぞれ上記に定義の $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_1 - C_8$ - アルコキシを意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_8$ - アルコキシカルボニルは、それぞれ $C_1 - C_4$ - アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニルである。

【0013】

本明細書で用いる“ $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル”は、炭素原子によりカルボニル基に結合した、上記に定義の $C_3 - C_8$ - シクロアルキルを意味する。好ましくは、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニルは、 $C_3 - C_5$ - シクロアルキルカルボニルである。 R^1 が、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニルであるとき、それは、好ましくは、 $C_3 - C_5$ - シクロアルキル - カルボニル、とりわけシクロプロピルカルボニルまたはシクロブチルカルボニルである。

【0014】

本明細書で用いる“ $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノ”は、炭素原子によりアミノ基の窒素原子に結合した、上記に定義の $C_3 - C_8$ - シクロアルキルを意味する。好ましくは、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノは、 $C_3 - C_5$ - シクロアルキルアミノである。

【0015】

本明細書で用いる“ $C_6 - C_{10}$ - アリール”は、6ないし10個の炭素原子を含む一価の炭素環式芳香族性基であって、例えば、フェニルのような単環式基またはナフチルのような二環式基であり得る。好ましくは、 $C_6 - C_{10}$ - アリールは、フェニルまたはナフチルである。 R^2 が、 $C_6 - C_{10}$ - アリールにより置換された $C_1 - C_8$ - アルキルであるとき、 $C_6 - C_{10}$ - アリールは、好ましくはフェニルまたはナフチルである。

【0016】

本明細書で用いる“ $C_7 - C_{14}$ - アラルキル”上記に定義の $C_6 - C_{10}$ - アリールにより置換された、アルキル、例えば上記に定義の $C_1 - C_4$ - アルキルを意味する。好ましくは、 $C_7 - C_{14}$ - アラルキルは、フェニル - $C_1 - C_4$ - アルキルのような $C_7 - C_{10}$ - アラルキル、とりわけベンジルである。

【0017】

本明細書で用いる“ $C_1 - C_8$ - アルキルアミノカルボニル”および“ $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノカルボニル”は、炭素原子によりカルボニル基に結合した、それぞれ上記に定義の $C_1 - C_8$ - アルキルアミノおよび $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノを意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノカルボニルおよび $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - アミノカルボニルは、それぞれ $C_1 - C_4$ - アルキルアミノカルボニルおよび $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノカルボニルである。 R^3 が、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノカルボニルであるとき、それは、好ましくは $C_1 - C_3$ - アルキルアミノカルボニル、とりわけプロピルアミノカルボニルである。

【0018】

本明細書で用いる“ $C_6 - C_{10}$ - アリールカルボニル”および“ $C_7 - C_{14}$ - アルキルカルボニル”は、炭素原子によりカルボニル基に結合した、それぞれ上記に定義の $C_6 - C_{10}$ - アリールおよび $C_7 - C_{14}$ - アルキルを意味する。好ましくは、 $C_6 - C_{10}$ - アリールカルボニルおよび $C_7 - C_{14}$ - アルキルカルボニルは、それぞれ $C_6 -$

10

20

30

40

50

C_8 - アリールカルボニルおよび $C_7 - C_{10}$ - アルキルカルボニルである。 R^1 が $C_7 - C_{14}$ - アラルキルカルボニルであるとき、それは、好ましくは、 $C_7 - C_{10}$ - アラルキルカルボニル、とりわけベンジルカルボニル、すなわちフェニルアセトアミドである。

【0019】

本明細書で用いる“窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環式環”は、例えば、フラン、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、イソトリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、イソチアジアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピペリジン、ピラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリノ、トリアジン、オキサジンまたはチアゾールであり得る。好ましいヘテロ環式環には、ピペラジン、ピロリジン、モルホリノ、イミダゾール、イソトリアゾール、ピラゾール、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピペリジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾールおよびアゼチジンが含まれる。5または6員のヘテロ環式環は、非置換であり得るか、または1箇所以上で、好ましくは一箇所または二箇所、ハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキルスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニルまたは所望により1箇所以上で、アミノカルボニルにより置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルコキシにより置換され得る。とりわけ、好ましい置換基には、メチル、エチル、プロピルおよびアミノが含まれる。 R^3 が、所望により R^5 により置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルアミノであるとき、 R^5 は、好ましくは非置換イミダゾリル、非置換ピペリジニル、または $C_1 - C_3$ - アルキルにより一箇所で置換されたイミダゾリルである。 R^3 が、所望により $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により置換されていてよい R^6 であるとき、 R^6 は、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニルであり、関連して、 R^7 は、好ましくは非置換チオフェニル、非置換ピリジニル、非置換ピロリジニル、クロロにより二置換されたピリジニル、メチルにより一箇所で置換されたピペラジニル、ピリジニルにより一箇所で置換されたピペリジニル、またはピリジニルにより一箇所で置換されたピペリジニルである。 R^3 が、所望により $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により置換されていてよい $-NH-R^6$ であるとき、 R^6 は、好ましくは非置換ピロリジニルであるか、または R^6 は、 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ (式中、 R^7 は非置換ピリジニルである。) により一箇所で置換されたピロリジニルである。 R^3 が、 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ により置換された $C_1 - C_8$ - アルキルアミノカルボニルであるとき、 R^8 は、好ましくは非置換ピペリジニル、メチルスルホニルにより一箇所で置換されたピペリジニル、ピリジニルにより一箇所で置換されたピペリジニル、またはピリジニルにより一箇所で置換されたピロリジニルである。

【0020】

本明細書中および添付の特許請求の範囲内において、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、用語“包含(comprise)”または“含む(comprises)”もしくは“含んでいる(comprising)”のような変形は、指定された個体(integer)もしくは段階(step)または複数の個体もしくは複数の段階の群を含むことを意味するが、全ての他の個体もしくは段階または複数の個体もしくは複数の段階の群を除外するものではないことは理解されるであろう。

【0021】

好ましい、遊離形または塩形態の式 I の化合物には、 R^1 が、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル、 $-SO_2 - C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_7 - C_{14}$ - アラルキルカルボニルまたは所望により R^4 により置換された $-C(=O)-C(=O)-NH-C_1 - C_8$ - アルキルであり； R^2 が、水素または所望により $C_6 - C_{10}$ - アリールにより置換された $C_1 - C_8$ - アルキルであり；

R^3 が、ハロまたは $C_2 - C_8$ - アルキニルであるか、
 または、 R^3 が、所望によりアミノにより置換されていてよい $C_3 - C_8$ - シクロアルキルにより所望により置換されていてよいアミノであるか、
 または、 R^3 が、所望によりヒドロキシ、 $C_6 - C_{10}$ - アリールまたは R^5 により置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルアミノであるか、
 または、 R^3 が、所望によりアミノまたは $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により置換されていてよい R^6 であるか、
 または、 R^3 が、所望により $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により置換されていてよい $-NH-R^6$ であるか、
 または、 R^3 が、所望により $-NH-C(=O)-NH-R^8$ により置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルアミノカルボニルであり；
 R^4 、 R^5 および R^6 が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、 $C_1 - C_8$ - アルキルにより置換されていてよく；そして
 R^7 および R^8 が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、ハロ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキル - スルホニル、または窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロ環式環により所望により置換されていてよい、であるものが含まれる。

10

20

【0022】

とりわけ好ましい、遊離形または塩形態の式 I の化合物には、

R^1 が、 $C_1 - C_4$ - アルキルカルボニル、 $C_3 - C_5$ - シクロアルキルカルボニル、 $-SO_2 - C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_7 - C_{10}$ - アラルキルカルボニルまたは所望により R^4 により一箇所で置換されていてよい $-C(=O)-C(=O)-NH-C_1 - C_4$ - アルキルであり；
 R^2 が、水素、非置換 $C_1 - C_6$ - アルキルまたは所望により $C_6 - C_{10}$ - アリールにより一箇所で置換された $C_1 - C_5$ - アルキルであり；
 R^3 が、ハロまたは $C_2 - C_6$ - アルキニルであるか、
 または、 R^3 が、所望によりアミノにより一箇所で置換されていてよい $C_3 - C_6$ - シクロアルキルにより所望により一箇所で置換されていてよいアミノであるか、
 または、 R^3 が、ヒドロキシ、フェニルまたは R^5 により 1 箇所または 2 箇所で置換された $C_1 - C_4$ - アルキルアミノであるか、
 または、 R^3 が、所望によりアミノまたは $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により一箇所で置換されていてよい R^6 であるか、
 または、 R^3 が、所望により $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により一箇所で置換されていてよい $-NH-R^6$ であるか、
 または、 R^3 が、 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ により一箇所で置換された $C_1 - C_4$ - アルキルアミノカルボニルであり；
 R^4 、 R^5 および R^6 が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、所望により $C_1 - C_4$ - アルキルにより一箇所で置換されていてよく；そして、
 R^7 および R^8 が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、所望によりハロ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキルスルホニル、または 5 もしくは 6 員の N - ヘテロ環式環により一箇所または二箇所で置換されていてよい、であるものが含まれる。

30

40

【0023】

第二の局面において、本発明は、

50

R¹ が、水素、C₁ - C₈ - アルキルカルボニル、C₃ - C₈ - シクロアルキルカルボニル、-SO₂ - C₁ - C₈ - アルキル、C₇ - C₁₄ - アラルキルカルボニルまたは所望により R⁴ により置換されていてよい -C(=O)-C(=O)-NH-C₁-C₈-アルキルであり；

R² が、水素または所望により C₆ - C₁₀ - アリールにより置換されていてよい C₁ - C₈ - アルキルであり；

R³ が、水素、ハロ、C₂ - C₈ - アルケニルまたは C₂ - C₈ - アルキニルであるか、または、R³ が、所望によりアミノにより置換されていてよい C₃ - C₈ - シクロアルキルにより所望により置換されていてよいアミノであるか、

または、R³ が、所望によりヒドロキシ、C₆ - C₁₀ - アリールまたは R⁵ により置換されていてよい C₁ - C₈ - アルキルアミノであるか、

または、R³ が、所望によりアミノまたは -NH-C(=O)-NH-R⁷ により置換されていてよい R⁶ であるか、

または、R³ が、所望によりアミノ、C₁ - C₈ - アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノまたは -NH-C(=O)-NH-R⁸ により置換されていてよい C₁ - C₈ - アルキルアミノカルボニルまたは C₃ - C₈ - シクロアルキルアミノ - カルボニルであり；

R⁴、R⁵ および R⁶ は、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であり；そして

R⁷ および R⁸ は、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環により所望により置換されていてよい、である式 I の化合物を提供する。

【0024】

好ましい、遊離形または塩形態の式 I の化合物には、

R¹ が、C₁ - C₈ - アルキルカルボニル、C₃ - C₈ - シクロアルキルカルボニル、-SO₂ - C₁ - C₈ - アルキル、C₇ - C₁₄ - アラルキルカルボニルまたは所望により R⁴ により置換されていてよい -C(=O)-C(=O)-NH-C₁-C₈-アルキルであり；

R² が、水素または所望により C₆ - C₁₀ - アリールにより置換されていてよい C₁ - C₈ - アルキルであり；

R³ が、ハロまたは C₂ - C₈ - アルキニルであるか、

または、R³ が、所望によりアミノにより置換されていてよい C₃ - C₈ - シクロアルキルにより所望により置換されていてよいアミノであるか、

または、R³ が、所望によりヒドロキシ、C₆ - C₁₀ - アリールまたは R⁵ により置換されていてよい C₁ - C₈ - アルキルアミノであるか、

または、R³ が、所望によりアミノまたは -NH-C(=O)-NH-R⁷ により置換されていてよい R⁶ であるか、

または、R³ が、所望により -NH-C(=O)-NH-R⁷ により置換されていてよい -NH-R⁶ であるか、

または、R³ が、所望により -NH-C(=O)-NH-R⁸ により置換されていてよい C₁ - C₈ - アルキルアミノカルボニルであり；

R⁴、R⁵ および R⁶ が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であり；そして

R⁷ および R⁸ が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環により所望により置換されていてよい、であるものが含まれる。

10

20

30

40

50

【0025】

とりわけ好ましい、遊離形または塩形態の式 I の化合物には、

R¹ が、C₁ - C₄ - アルキルカルボニル、C₃ - C₆ - シクロアルキルカルボニル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、C₇ - C₁₀ - アラルキルカルボニルまたは所望により R⁴ により一箇所で置換されていてよい - C(=O) - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキルであり；

R² が、水素または所望により C₆ - C₁₀ - アリールにより置換されていてよい C₁ - C₆ - アルキルであり；

R³ が、ハロまたは C₂ - C₅ - アルキニルであるか、

または、R³ が、所望によりアミノにより置換されていてよい C₃ - C₈ - シクロアルキルにより所望により置換されていてよいアミノであるか、

または、R³ が、所望によりヒドロキシ、C₆ - C₈ - アリールまたは R⁵ により置換されていてよい C₁ - C₄ - アルキルアミノであるか、

または、R³ が、R⁶ が、所望によりアミノまたは - NH - C(=O) - NH - R⁷ で置換されていてよいか、

または、R³ が、所望により - NH - C(=O) - NH - R⁷ で置換された - NH - R⁶ であるか、

または、R³ が、所望により - NH - C(=O) - NH - R⁸ により置換されていてよい C₁ - C₄ - アルキルアミノカルボニルであり；

R⁴、R⁵ および R⁶ が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であり；そして

R⁷ および R⁸ が、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該 5 または 6 員のヘテロ環式環が、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環により所望により置換されていてよい、であるものが含まれる。

【0026】

とりわけ好ましい特定の式 I の化合物は、下記の実施例に記載のものである。

【0027】

式 I で示される化合物は、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩を形成し得る。式 I a の化合物の薬学的に許容される酸付加塩には、無機酸、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸；ならびに、有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸および酪酸などの脂肪族モノカルボン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸などの脂肪族ヒドロキシ酸、マレイン酸またはコハク酸などのジカルボン酸、安息香酸、p - クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸、パラ - ビフェニル安息香酸またはトリフェニル酢酸などの芳香族性カルボン酸、o - ヒドロキシ安息香酸、p - ヒドロキシ安息香酸、1 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸または 3 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸などの芳香族性ヒドロキシ酸、3 - (2 - ナフタレニル) プロペン酸、パラ - メトキシケイ皮酸またはパラ - メチルケイ皮酸などのケイ皮酸、ならびにメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸などのスルホン酸のものが含まれる。これらの塩は、公知の塩形成法により式 I の化合物から製造できる。

【0028】

酸性基、例えばカルボキシル基を含む式 I の化合物はまた、塩基、特に当業者に公知のような薬学的に許容される塩基と塩を形成し得る。適当なかかる塩には、金属塩、特にナトリウム、カリウム、マグネシウムもしくはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、またはアンモニアもしくは薬学的に許容される有機アミンとの塩、またはエタノールアミン、ベンジルアミンもしくはピリジンのようなヘテロ環式塩基との塩が含まれる。これらの塩は、公知の塩形成法により式 I a の化合物から製造できる。

【0029】

10

20

30

40

50

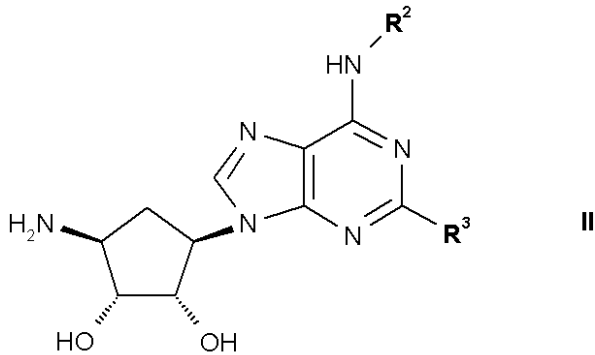
不斉炭素原子が存在する化合物において、該化合物は、個々の光学的に活性な異性体形態またはその混合物として、例えばジアステレオマー混合物として存在する。本発明は、個々の光学的に活性な R および S 異性体の両方、ならびにその混合物を包含する。

【 0 0 3 0 】

別の局面において、本発明は、遊離形または塩形態の式 I a の化合物を製造する方法であって、

(i) (A) 式 I の化合物を製造するために、塩基の存在下で、式 I I

【 化 2 】



10

[式中、 R^2 および R^3 は、上記に定義の通りである。]

20

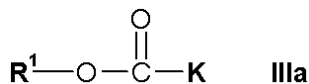
で示される化合物を、式 I I I

【 化 3 】



または式 I I I a

【 化 4 】



30

[式中、 R^1 は、水素、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニルまたは $C_7 - C_{14}$ - アラルキルカルボニルであり、 X^a は脱離基であり、K は、水素、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_1 - C_8$ - アルコキシである。]

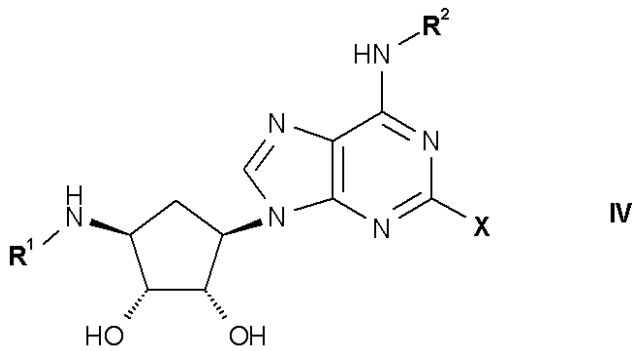
で示される化合物と反応させる工程；

【 0 0 3 1 】

(B) 式 I (式中、 R^3 は所望によりアミノにより置換されていてよい $C_3 - C_8$ - シクロアルキルにより所望により置換されていてよいアミノであるか、または R^3 は、所望によりヒドロキシ、 $C_6 - C_{10}$ - アリールまたは R^5 により置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルアミノであるか、または R^3 は、所望によりアミノまたは $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により置換されていてよい R^6 である。) の化合物を製造するために、式 I V

40

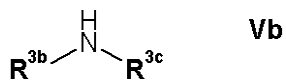
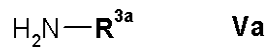
【化 5】



10

[式中、 R^1 および R^2 は、上記に定義の通りであり、 X はハロである。]
 で示される化合物を、式 V a または式 V b

【化 6】



20

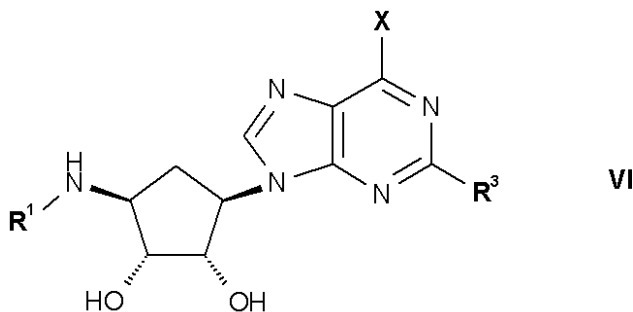
[式中、 R^{3a} は、所望によりアミノにより置換されていてよい $C_3 - C_8$ - シクロアルキルであるか、 R^{3a} は、所望によりヒドロキシ、 $C_6 - C_{10}$ - アリールまたは R^5 (ここで、 R^5 は、上記に定義の通りである。) により置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルであり、
 そして、 R^{3b} および R^{3c} は一体となって、1 個以上の窒素原子を含み、所望により置換されていてよいアミノもしくは $-NH-C(=O)-NH-R^7$ (ここで、 R^7 は、上記に定義の通りである。) である 5 または 6 員のヘテロ環式環を形成する。]
 で示される化合物と反応させる工程；

【0032】

30

(C) 式 I の化合物を製造するために、塩基の存在下で、式 V I

【化 7】



40

[式中、 R^1 および R^3 は、上記に定義の通りであり、 X はハロである。]
 で示される化合物を、式 V I I

【化 8】



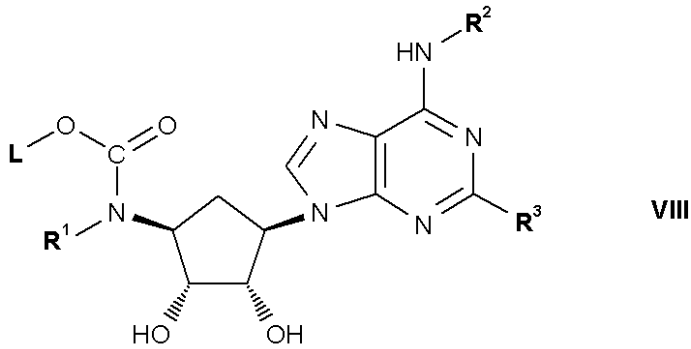
[式中、 R^2 は、上記に定義の通りである。]
 で示される化合物と反応させる工程；

50

【 0 0 3 3 】

(D) 式 I の化合物を製造するために、式 V I I I

【 化 9 】



10

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上記に定義の通りであり、 L は、 $C_1 - C_8$ - アルキルである。]

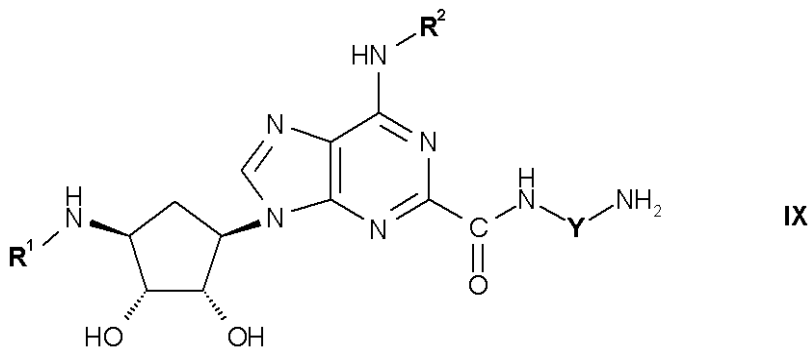
で示される化合物を脱保護する工程；

【 0 0 3 4 】

(E) 式 I (式中、 R^3 は、 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ により置換された $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ - カルボニルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノカルボニル (式中、 R^8 は上記に定義の通りである。) である。) の化合物を製造するために、塩基の存在下で、式 I X

20

【 化 1 0 】

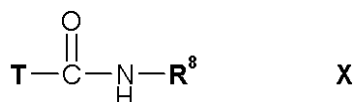


30

[式中、 R^1 および R^2 は、上記に定義の通りであり、 Y は、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルである。]

で示される化合物を、式 X

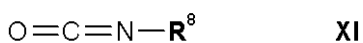
【 化 1 1 】



40

で示される化合物、または、式 X I

【 化 1 2 】



[式中、 T は、 $C_6 - C_{10}$ - アリールオキシ、または窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロ環式環であり、 R^8 は、上記に定義の通りである。]

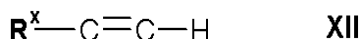
50

で示される化合物と反応させる工程；

【0035】

(F) 式 I (式中、 R^3 は、 $C_2 - C_8$ - アルキニルである。) の化合物を製造するために、塩基および触媒の存在下で、式 I V (式中、 R^1 および R^2 は、上記に定義の通りである。) の化合物を、式 X I I

【化 1 3】



[式中、 R^x は、 $C_1 - C_8$ - アルキルである。]

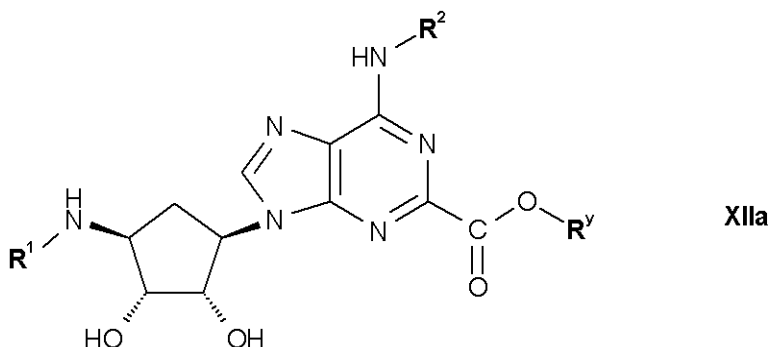
10

で示される化合物と反応させる工程；

【0036】

(G) 式 I (式中、 R^3 は、所望により $-NH - C(=O) - NH - R^8$ で置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルキルアミノカルボニルである。) の化合物を製造するために、所望により塩基の存在下で、式 X I I a

【化 1 4】



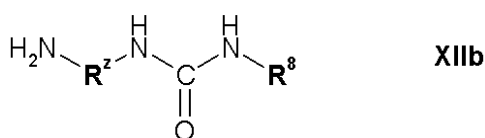
20

[式中、 R^1 および R^2 は、上記に定義の通りであり、 R^y は、 $C_1 - C_8$ - アルキルである。]

で示される化合物を、式 X I I b

30

【化 1 5】



[式中、 R^2 は、 $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 $-NH - C(=O) - NH - R^8$ は、上記に定義の通りである。]

で示される化合物と反応させる工程；または、

【0037】

40

(H) 式 I (式中、 R^3 は、 $-NH - C(=O) - NH - R^8$ により置換された $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ - カルボニルであり、ここで、 R^8 は、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環であって、該環は、 $C_1 - C_8$ - アルキルスルホニルにより置換される。) の化合物を製造するために、式 I (式中、 R^3 は、 $-NH - C(=O) - NH - R^8$ により置換された $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ - カルボニルであり、ここで、 R^8 は、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環である。) の化合物を、塩基の存在下で、スルホニル化剤と反応させる工程；

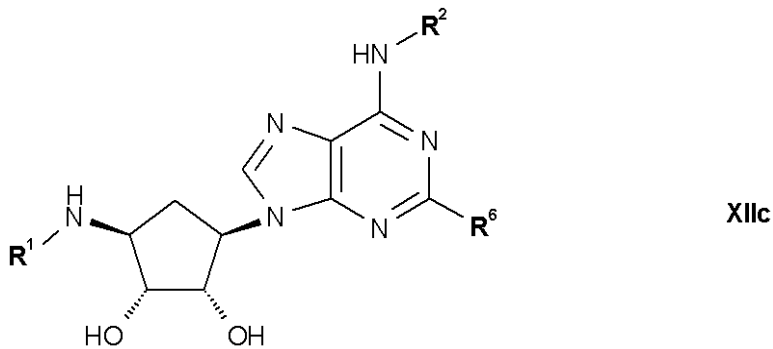
【0038】

(I) 式 I (式中、 R^3 は、 $-NH - C(=O) - NH - R^7$ により置換された R^6 で

50

あり、ここで、 R^7 は、上記に定義の通りである。) の化合物を製造するために、式 X I c

【化 1 6】

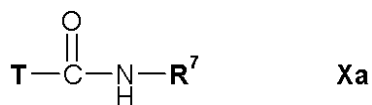


10

[式中、 R^1 および R^2 は、上記に定義の通りであり、 R^6 は、アミノにより一箇所で置換された、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員のヘテロ環式環である。]

で示される化合物を、式 X a

【化 1 7】



20

で示される化合物、または、式 X I a

【化 1 8】



[式中、T は、 $C_6 - C_{10}$ - アリールオキシ、または窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロ環式環であり、 R^8 は、上記に定義の通りである。]

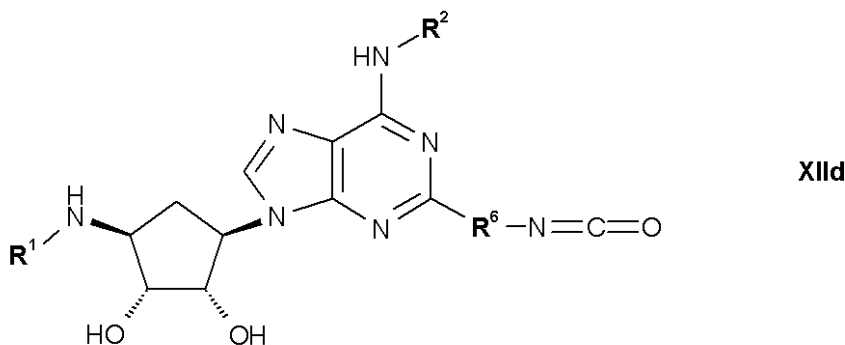
30

で示される化合物と反応させる工程；

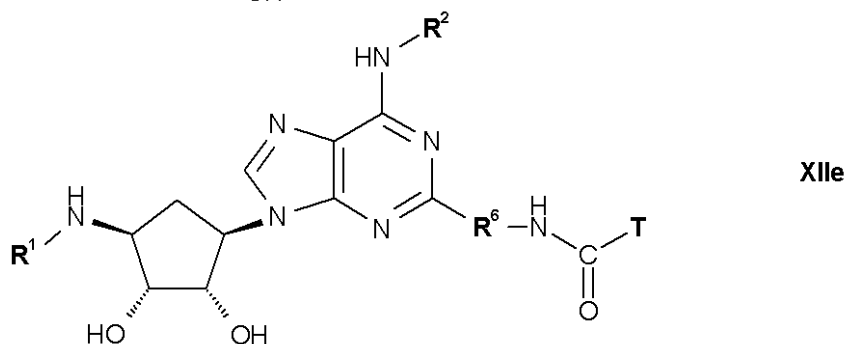
【0039】

(J) 式 I (式中、 R^3 は、 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により置換された R^6 であり、ここで、 R^7 は、上記に定義の通りである。) の化合物を製造するために、式 X I I d または X I I e

【化 19】



10

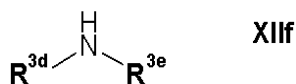


20

[式中、 R^1 、 R^2 および R^6 は、上記の通りであり、 T は、 $C_6 - C_{10}$ - アリールオキシまたは窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロ環式環である。]

で示される化合物、またはその保護形を、式 XIIIf

【化 20】



30

[式中、 R^{3d} および R^{3e} は一体となって、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員の N - ヘテロ環式環であり、該 5 または 6 員のヘテロ環式環は、所望によりハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルキルスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、所望によりアミノカルボニルにより置換されていてよい $C_1 - C_8$ - アルコキシ、または窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロ環式環により置換されていてよい。]

で示される化合物と反応させる工程；または

【0040】

40

(K) 式 I (式中、 R^3 は、 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ により置換された R^6 であり、ここで、 R^7 は、上記に定義の通りである。) の化合物を製造するために、式 XIIId または XIIe (式中、 R^1 、 R^2 および R^6 は、上記に定義の通りであり、 T は、 $C_6 - C_{10}$ - アリールオキシまたは窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロ環式環である。) の化合物を、式 XIIIg

【化 21】



[式中、 R^7 は、上記に定義の通りである。]

50

で示される化合物と反応させる工程、そして

【0041】

(ii) 何らかの保護基を除去し、得られた、遊離形または塩形態の式 I a の化合物を回収する工程、
を含む方法を提供する。

【0042】

工程(A)を、アミンを酸ハライド、酸無水物または混合無水物、例えばカルボン酸および炭酸無水物(または、カルボン酸のようなそのアミド形成誘導体)またはスルホニルハライド類、例えばメシルハライド類と反応させる公知の方法を用いるか、または下記の実施例に記載の方法と類似の方法を用いて行い得る。脱離基は、何らかの適当な脱離基、
例えばハロ、 $-SO_2-C_1-C_8$ -アルキルまたは $-SO_2-C_6-C_{10}$ -アリール
であり得る。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン(THF)を用いて、塩基、
例えばジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)の存在下で好都合に行われる。適当な
反応温度は、10 ないし 40 であり、好ましくは室温である。

10

【0043】

工程(B)を、ハライド、とりわけ芳香族性ハライドをアミンと反応させる公知の方法を用いるか、または下記の実施例に記載の方法と類似の方法を用いて行い得る。反応は、
有機溶媒、例えばジクロロベンゼン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルまたはN-
メチル-ピロリドン(NMP)またはそれらの混合物を用いて、所望によりヨウ化ナトリ
ウムのような触媒、およびトリエチルアミンのような塩基の存在下で好都合に行われ得る
。適当な反応温度は、例えばマイクロ波照射による加熱により、100 ないし 250
、好ましくは120 ないし 220 、とりわけ約170 である。

20

【0044】

工程(C)を、ハライドをアミンと反応させる公知の方法を用いるか、または下記の実
施例に記載の方法と類似の方法を用いて行い得る。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒド
ロフランを用いて、好ましくは不活性雰囲気、例えばアルゴン下にて、所望により塩基、
例えばジイソプロピル-エチルアミンの存在下で好都合に行われる。適当な反応温度は、
0 ないし 70 、好ましくは40 ないし 60 、とりわけ約50 である。

【0045】

工程(D)を、エステル結合を、例えばトリフルオロ酢酸のような強有機酸を用いて切
断する公知の方法を用いて行い得る。反応は、有機溶媒、例えばジクロロメタン(DCM
)を用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、0 ないし 40 、好ましくは室温で
ある。

30

【0046】

工程(E)を、アミンをアシル-イミダゾールまたはイソシアネートと反応させる公知
の方法、または下記の実施例に記載の方法と類似の方法を用いて行い得る。式X中のTは
、好ましくはイミダゾリルである。反応は、有機溶媒、例えばトルエンおよび/またはイ
ソプロピルアルコールを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、0 ないし 40
、好ましくは室温である。

【0047】

工程(F)を、ハライドをアルキンと反応させる公知の方法、または下記の実施例に記
載の方法と類似の方法を用いて行い得る。触媒は、好ましくはパラジウム触媒(CuI塩
と共に)であり、塩基は、好ましくはブチルアミンである。反応は、ジメチルホルムアミ
ド(DMF)のような有機溶媒を用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、40 ない
し 200 、好ましくは80 ないし 160 、とりわけ約120 である。

40

【0048】

工程(G)を、カルボン酸アルキルエステルをアミンと反応させる公知の方法、または
下記の実施例に記載の方法と類似の方法を用いて行い得る。塩基は、好ましくはイミダゾ
ールである。反応は、1,2-ジクロロエタン、イソプロパノールまたはそれらの混合物
のような有機溶媒を用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、室温ないし 250 、

50

好ましくは 50 ないし 100 である。

【0049】

工程(H)を、ヘテロ環をスルホニル化する公知の方法、または下記の実施例に記載の方法と類似の方法を用いて行い得る。スルホニル化剤は、好ましくはアルキルスルホニルハライド、例えば塩化メシルである。塩基は、好ましくはトリエチルアミンである。反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)のような有機溶媒を用いて、好ましくは不活性雰囲気下で好都合に行われる。適当な反応温度は、0 ないし 40、好ましくは室温である。

【0050】

工程(I)を、アミンをアシル-イミダゾール、イソシアネートまたはアリールカルバメートと反応させる公知の方法、または下記の実施例に記載の方法と類似の方法を用いて行い得る。式X中のTは、好ましくはイミダゾリルである。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフランまたはN-メチル-ピロリドン(NMP)を用いて、好ましくは塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で好都合に行われる。アミンをアシル-イミダゾールまたはイソシアネートと反応させるとき、適当な反応温度は、0 ないし 40、好ましくは室温である。アミンをアリールカルバメート、例えばフェニルカルバメートと反応させるとき、適当な反応温度は、室温ないし 120、好ましくは 80 ないし 110、とりわけ約 110 である。

10

【0051】

工程(J)を、N-ヘテロ環をアシル-イミダゾール、イソシアネートまたはアリールカルバメートと反応させる公知の方法、または下記の実施例に記載の方法と類似の方法を用いて行い得る。式XIIe中のTは、好ましくはイミダゾリルである。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフランまたはN-メチル-ピロリドン(NMP)を用いて好都合に行われる。N-ヘテロ環をアシル-イミダゾールまたはイソシアネートと反応させるとき、適当な反応温度は、0 ないし 40、好ましくは室温である。N-ヘテロ環をアリールカルバメート、例えばフェニルカルバメートと反応させるとき、適当な反応温度は、室温ないし 120、好ましくは 80 ないし 110、とりわけ約 110 である。

20

【0052】

工程(K)を、アミンをアシル-イミダゾール、イソシアネートまたはアリールカルバメートと反応させる公知の方法、または下記の実施例に記載の方法と類似の方法を用いて行い得る。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフランを用いて好都合に行われる。アミンをアシル-イミダゾールまたはイソシアネートと反応させるとき、適当な反応温度は、0 ないし 40、好ましくは室温である。アミンをアリールカルバメート、例えばフェニルカルバメートと反応させるとき、適当な反応温度は、室温ないし 120、好ましくは 80 ないし 110、とりわけ約 110 である。

30

【0053】

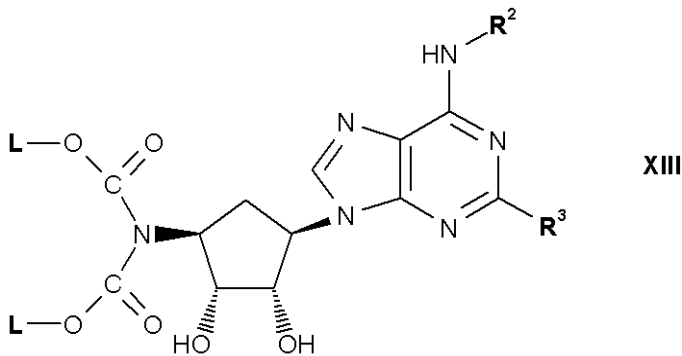
本明細書中、保護官能基または保護基への言及があるとき、保護基は、Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999に記載の通り、官能基の性質によって選択され得、該文献は、水素による保護基の置換に適する方法も記載する。

40

【0054】

式IIの化合物を、式XIII

【化 2 2】



10

[式中、 R^2 および R^3 は、上記に定義の通りであり、各 L は、 $C_1 - C_8$ - アルキルである。]

で示される化合物を、エステル結合を切断する公知の方法、または本明細書中実施例に記載の方法と類似の方法を用いて、脱保護することにより製造可能である。好ましくは、反応を、トリフルオロ酢酸のような強有機酸を用いて行う。各 L は、好ましくは t - ブチルである。反応は、有機溶媒、例えばジクロロメタンを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

【0055】

20

式 III または III a の化合物は、市販されているか、またはかかる化合物を製造するための公知の方法もしくは本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

【0056】

式 IV の化合物は、塩基の存在下、式 II の化合物（式中、 R^3 はハロである。）を、式 III または III a の化合物（式中、 R^1 は、本明細書に定義の通りであり、 X^a は脱離基、好ましくはハロであり、 K は水素または $C_1 - C_8$ - アルキルである。）と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフランを用いて好都合に行われる。塩基は、好ましくはジイソプロピルエチルアミンである。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

30

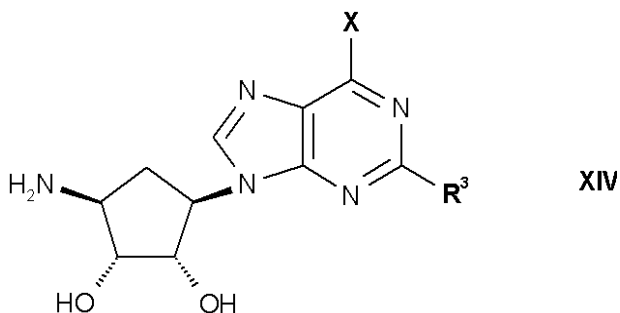
【0057】

式 Va または式 Vb の化合物は、両方とも市販されているか、またはかかる化合物を製造するための公知の方法もしくは本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

【0058】

式 VI の化合物を、塩基の存在下、式 XIV

【化 2 3】



40

[式中、 R^3 は本明細書に定義の通りであり、 X はハロである。]

で示される化合物を、式 III または III a の化合物（式中、 R^1 は、本明細書に定義

50

の通りであり、 X^a は脱離基、好ましくはハロゲンであり、 K は、水素または $C_1 - C_8$ -アルキルである。)と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフランを用いて、好ましくは塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下で好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

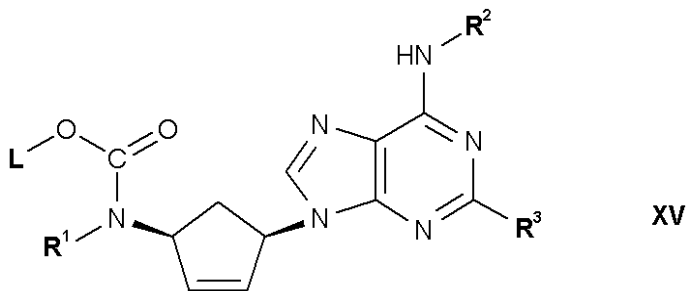
【0059】

式VIIの化合物は、両方とも市販されているか、またはかかる化合物を製造するための公知の方法もしくは本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

【0060】

式VIIIの化合物を、式XV

【化24】



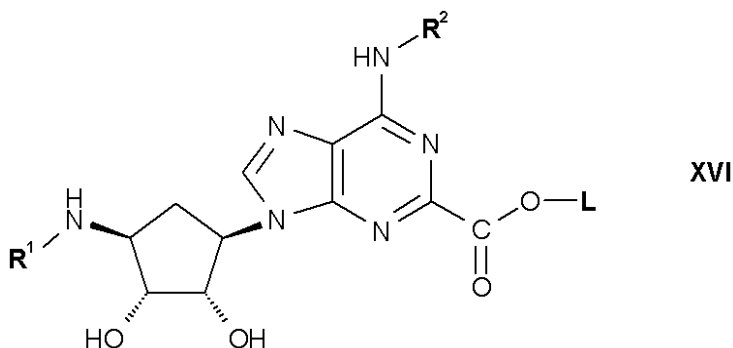
[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、本明細書に定義の通りであり、 L は、 $C_1 - C_8$ -アルキルである。]

で示される化合物を、化学量論量または触媒量の四酸化オスミウム(OsO_4)のようなジヒドロキシル化剤と、好ましくは N -メチルモルホリン、 N -オキシド(NMO)のような再酸化剤、または $AD-mix-$ もしくは $AD-mix-$ を共に用いて、反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。 L は、好ましくは t -ブチルである。反応は、有機溶媒、例えばTHFを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

【0061】

式IXの化合物を、式XVI

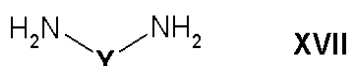
【化25】



[式中、 R^1 および R^2 は、本明細書に定義の通りであり、 L は $C_1 - C_8$ -アルキルである。]

で示される化合物を、式XVII

【化26】



10

20

30

40

50

[式中、Y は、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルである。]
 で示される化合物と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。適当な反応温度は、80 ないし 130 、好ましくは 90 ないし 120 、とりわけ約 105 である。

【 0062 】

式 X、X a、X I または X I a の化合物は、市販されているか、またはかかる化合物を製造するための公知の方法もしくは本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

【 0063 】

式 X I I の化合物は、市販されているか、またはかかる化合物を製造するための公知の方法もしくは本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

10

【 0064 】

式 X I I a の化合物は、式 X V I の化合物を製造するための本明細書に記載の方法、もしくは本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法を用いて製造可能である。

【 0065 】

式 X I I b の化合物は、市販されているか、またはかかる化合物を製造するための公知の方法、もしくは本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

【 0066 】

式 X I I c の化合物は、式 I の化合物（式中、 R^3 が R^6 である。）を製造するための本明細書に記載の方法、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法を用いて製造可能である。

20

【 0067 】

式 X I I d または X I I e の化合物は、式 I の化合物（式中、 R^3 はアミノにより置換された R^6 である。）を適当なアシル化剤と反応させること、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。

【 0068 】

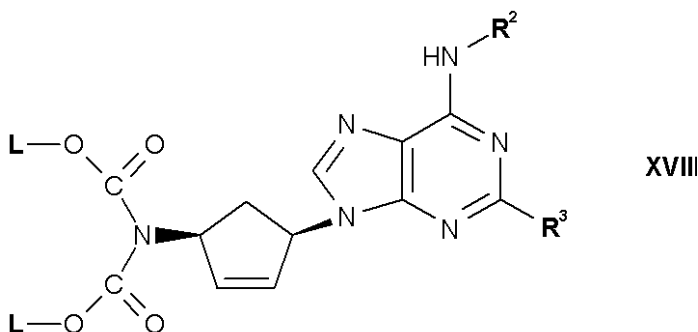
式 X I I f または X I I g の化合物は、市販されているか、またはかかる化合物を製造するための公知の方法、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

【 0069 】

30

式 X I I I の化合物は、式 X V I I I

【 化 27 】



40

[式中、 R^2 および R^3 は、本明細書に定義の通りであり、各 L は、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたはベンジルである。]

で示される化合物を、化学量論量または触媒量の四酸化オスミウム (OsO_4) のようなジヒドロキシル化剤と、好ましくは N - メチルモルホリン、N - オキシド (NMO) のような再酸化剤、または AD - mix - もしくは AD - mix - を共に用いて、反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。 L^1 および L^2 は、好ましくは t - ブチルである。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフランを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、0 ないし 40 、好ましくは室温

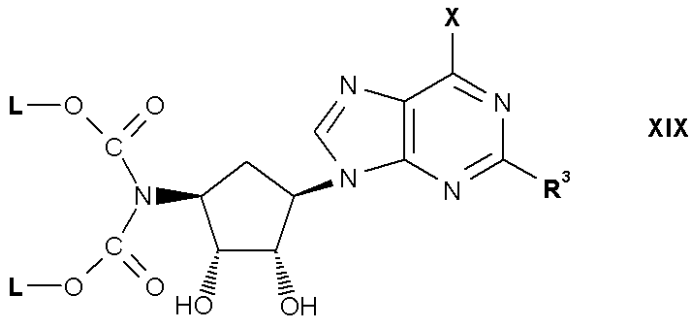
50

である。

【 0 0 7 0 】

式 X I V の化合物を、式 X I X

【 化 2 8 】



10

[式中、 R^3 および X は、本明細書に定義の通りであり、各 L は、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたはベンジルである。]

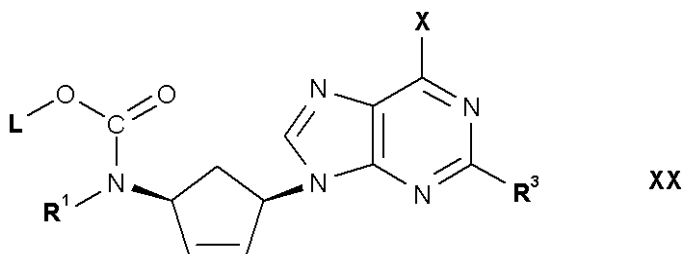
で示される化合物を、トリフルオロ酢酸のような強有機酸と反応させて、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。各 L は、好ましくは t - ブチルである。反応は、有機溶媒、例えばジクロロメタンを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

20

【 0 0 7 1 】

式 X V の化合物を、式 X X

【 化 2 9 】



30

[式中、 R^3 は、本明細書に定義の通りであり、 X はハロであり、 L は、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたはベンジルである。]

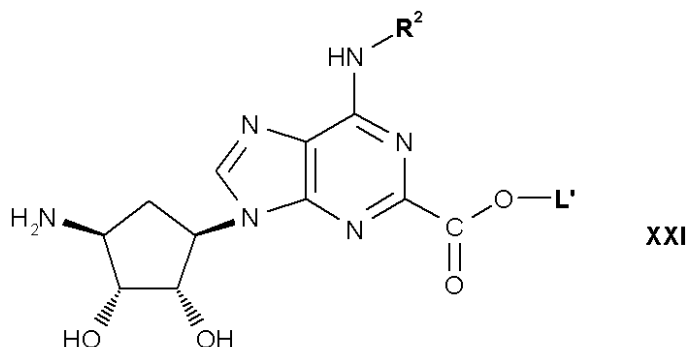
で示される化合物を、式 V I I の化合物（式中、 R^2 は、本明細書に定義の通りである。）と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフランを用いて、好ましくは不活性雰囲気下、例えばアルゴン下で好都合に行われる。適当な反応温度は、 30 ないし 70 、好ましくは 40 ないし 60 、とりわけ約 50 である。

【 0 0 7 2 】

式 X V I の化合物を、式 X X I

40

【化 3 0】



10

[式中、 R^2 は、本明細書に定義の通りであり、 L' は、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたはベンジルであり、好ましくはメチルである。]

で示される化合物を、式 III または III a の化合物（式中、 R^1 は、本明細書に定義の通りであり、 X^a は脱離基、好ましくはハロゲンであり、 K は、水素または $C_1 - C_8$ - アルキルである。）と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフランを用いて、好ましくは塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下で好都合に行われる。適当な反応温度は、0 ないし 40、好ましくは室温である。

20

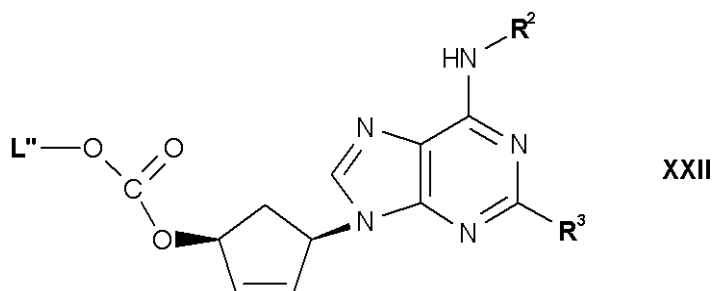
【0073】

式 XVII の化合物は、市販されているか、またはかかる化合物を製造するための公知の方法もしくは本発明の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

【0074】

式 XVII I の化合物は、好ましくはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムおよびトリフェニルホスフィンから製造したような触媒の存在下、式 XXI I

【化 3 1】

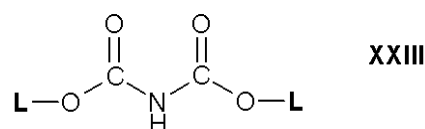


30

[式中、 R^2 および R^3 は、本明細書に定義の通りであり、 L'' は、 $C_1 - C_8$ - アルキル、好ましくはメチルまたはエチルである。]

で示される化合物を、式 XXI I I

【化 3 2】



40

[式中、 L は $C_1 - C_8$ - アルキルまたはベンジル、好ましくはベンジルである。]

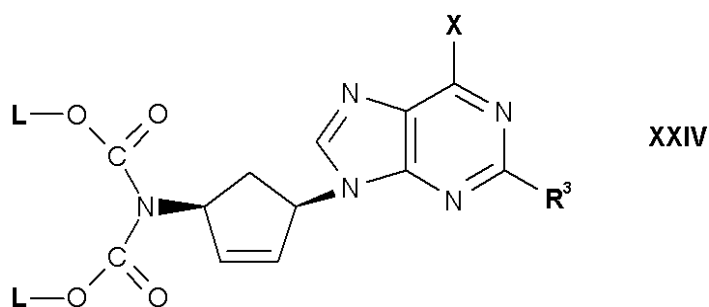
で示される化合物と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。好ましくは各 L は、 t - ブチルまたはベンジルである。反応は、不活性環境下、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば脱酸素化テトラヒドロフランを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、0 ないし 40、好ましくは室温である。

50

【 0 0 7 5 】

式 X I X の化合物を、式 X X I V

【 化 3 3 】



10

[式中、 R^3 および X は、本明細書に定義の通りであり、各 L は、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたはベンジルである。]

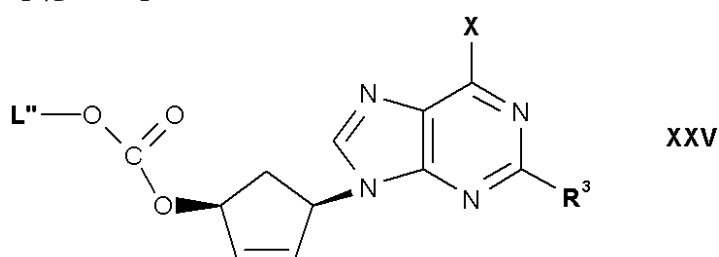
で示される化合物を、化学量論量または触媒量の四酸化オスミウム (OsO_4) のようなジヒドロキシル化剤と、好ましくは N - メチルモルホリン、 N - オキシド (NMO) のような再酸化剤、または $AD - mix -$ もしくは $AD - mix -$ を共に用いて、反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。各 L は、好ましくは t - ブチルである。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフランを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

20

【 0 0 7 6 】

式 XX の化合物を、好ましくはトラキス (トリフェニル - ホスフィン) パラジウムおよびトリフェニルホスフィンから製造したような触媒の存在下で、式 XXV

【 化 3 4 】

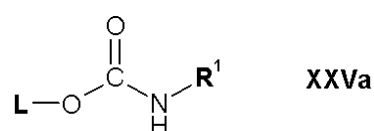


30

[式中、 R^3 は、本明細書に定義の通りであり、 L'' は、 $C_1 - C_8$ - アルキルである。]

で示される化合物を、式 $XXVa$

【 化 3 5 】



40

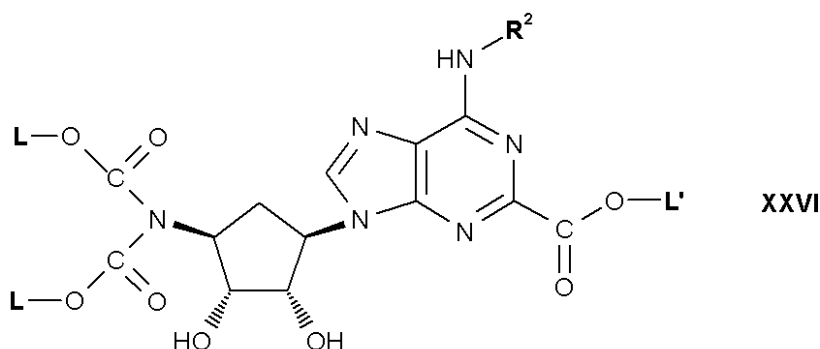
[式中、 R^1 は、本明細書に定義の通りであり、 L は、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたはベンジルである。]

で示される化合物と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。好ましくは、 L は、 t - ブチルまたはベンジルである。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば脱酸素化テトラヒドロフランを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

【 0 0 7 7 】

式 XXI の化合物を、エステル結合を切断する公知の方法を用いて、式 $XXVI$

【化 3 6】



10

[式中、 R^2 は、本明細書に定義の通りであり、各 L は、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたはベンジルであり、 L' は、 $C_1 - C_4$ - アルキルである。]

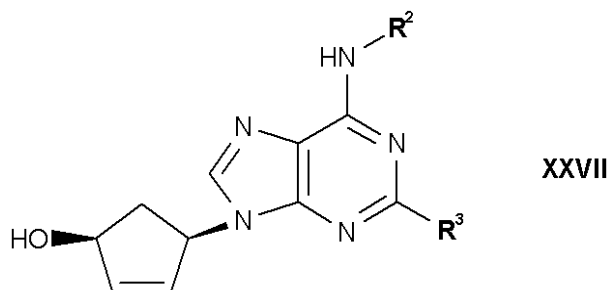
で示される化合物を、強酸、例えば塩酸と反応させるか、または本発明の実施例の類似の方法により製造可能である。好ましくは各 L は、 t - ブチルまたはベンジルであり、 L^a は、メチルまたはエチルである。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えばジオキサンを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

【 0 0 7 8】

20

式 $XXII$ の化合物は、ジイソプロピルアミンのような塩基、および 4 - ジメチルアミノピリジン (DMAPI) のような触媒の存在下で、式 $XXVI$

【化 3 7】



30

[式中、 R^2 および R^3 は、本明細書に定義の通りである。]

で示される化合物を、カルボン酸 $C_1 - C_8$ - アルキルエステル、例えば 3 - オキシ - ベンゾトリアゾール - 1 - カルボン酸エチルエステルのようなアシル化剤と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば脱酸素化 THF を用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

【 0 0 7 9】

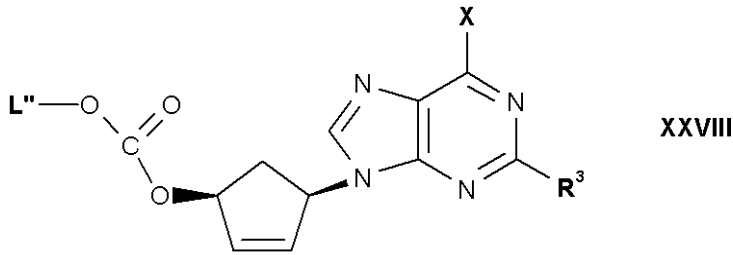
40

式 $XXIII$ の化合物は、市販されているか、またはかかる化合物を製造するための公知の方法もしくは本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

【 0 0 8 0】

式 $XXIV$ の化合物は、好ましくはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムおよびトリフェニルホスフィンから製造したような触媒の存在下で、式 $XXVII$

【化 3 8】



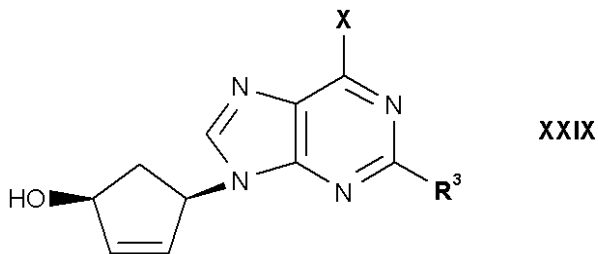
[式中、 R^3 および X は、本明細書に定義の通りであり、 L'' は、 $C_1 - C_8$ - アルキルである。] 10

で示される化合物を、式 XXXIII の化合物（式中、各 L は、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたはベンジルである。）と反応させるか、または本発明の実施例に記載類似の方法により製造可能である。好ましくは、各 L は、 t - ブチルまたはベンジルである。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば脱酸素化テトラヒドロフランを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

【0081】

式 XXXV の化合物を、ジイソプロピルアミンのような塩基および 4 - ジメチルアミノピリジン（DMAPI）のような触媒の存在下で、式 XXXI X

【化 3 9】



[式中、 R^3 および X は、本明細書に定義の通りである。]

で示される化合物を、カルボン酸 $C_1 - C_8$ - アルキルエステル、例えば 3 - オキシ - ベンゾトリアゾール - 1 - カルボン酸エチルエステルのようなアシル化剤と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば脱酸素化テトラヒドロフランを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。 30

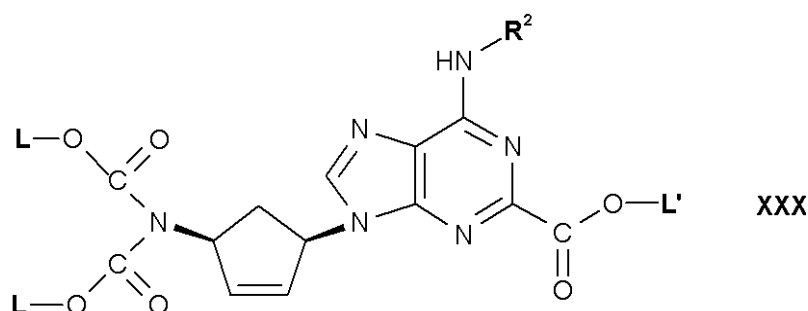
【0082】

式 XXXVa の化合物は、市販されているか、または例えば Ken - ichi Takana et al in Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 3125 に記載の通りの、かかる化合物を製造するための公知の方法、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

【0083】

式 XXXVI の化合物を、式 XXX X

【化 4 0】



[式中、 R^2 は、本明細書に定義の通りであり、各 L は、 $C_1 - C_8$ - アルキルであり、 L' は、 $C_1 - C_4$ - アルキルまたはベンジル、好ましくはベンジルである。]

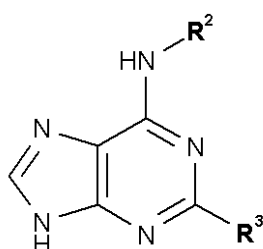
で示される化合物を、化学量論量または触媒量の四酸化オスミウム (OsO_4) のようなヒドロキシ化剤と、好ましくは N - メチルモルホリン、 N - オキシド (NMO) のような再酸化剤、または $AD - mix$ - もしくは $AD - mix$ - を共に用いて、反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。好ましくは各 L は、 t - ブチルであり、 L^a はメチルまたはエチルである。反応は、有機溶媒、例えばテトラヒドロフランを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

10

【0084】

式 $XXXI$ の化合物を、水素化ナトリウムのような塩基およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムおよびトリフェニルホスフィンから製造したような触媒の存在下で、式 $XXXXI$

【化41】



XXXI

20

[式中、 R^2 および R^3 は、本明細書に定義の通りである。]

で示される化合物を、 $(1S, 4R)$ - シス 4 - アセトオキシ - 2 - シクロペンテン - 1 - オールと反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば脱酸素化テトラヒドロフランもしくはジメチルスルホキシド ($DMSO$) を用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 40 ないし 60 、好ましくは約 50 である。

30

【0085】

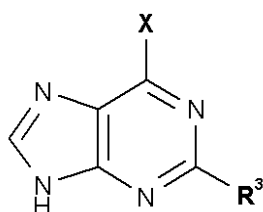
式 $XXXII$ の化合物を、ジイソプロピルアミンのような塩基および 4 - ジメチルアミノピリジン ($DMAP$) のような触媒の存在下で、式 $XXXIX$ (式中、 R^3 および X は、本明細書に定義の通りである。) の化合物を、カルボン酸 $C_1 - C_8$ - アルキルエステル、例えば 3 - オキシ - ベンゾトリアゾール - 1 - カルボン酸エチルエステルのようなアシル化剤と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば THF を用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、 0 ないし 40 、好ましくは室温である。

【0086】

式 $XXXIX$ の化合物を、水素化ナトリウムのような塩基およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムおよびトリフェニルホスフィンから製造したような触媒の存在下で、式 $XXXXII$

40

【化42】



XXXII

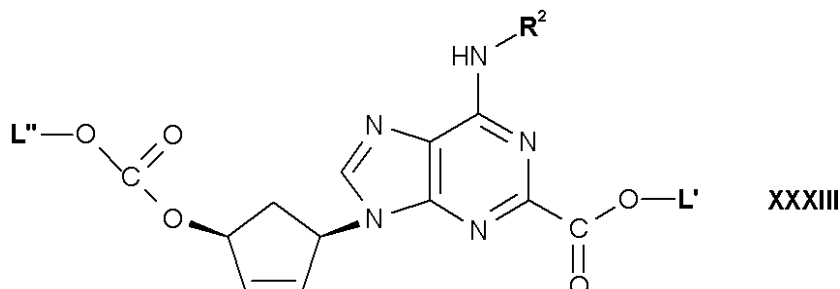
[式中、 R^3 および X は、本明細書に定義の通りである。]

50

で示される化合物を、(1S, 4R) - シス4 - アセトオキシ - 2 - シクロペンテン - 1 - オールと反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば脱酸素化テトラヒドロフランまたはジメチルスルホキシド(DMSO)を用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、40 ないし60、好ましくは約50 である。

【0087】

式XXXの化合物を、好ましくはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよびトリフェニルホスフィンから製造したような触媒の存在下で、式XXXIIIの化合物を、



[式中、R²は本明細書に定義の通りであり、L''は、C₁ - C₈ - アルキルまたはベンジルであり、L'はC₁ - C₄ - アルキルである。]

で示される化合物を、式XXXIIIの化合物(式中、各Lは、C₁ - C₈ - アルキルである。)と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。好ましくは、各L''は、t - ブチルまたはベンジルであり、L'は、メチルまたはエチルである。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば脱酸素化テトラヒドロフランを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、0 ないし40、好ましくは室温である。

【0088】

式XXXIの化合物を、式XXXIIIの化合物(式中、R³は、本明細書に定義の通りであり、Xはハロゲンである。)を式VIIの化合物(式中、R²は、本明細書に定義の通りである。)と反応させるか、または本発明の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えばテトラヒドロフランを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、40 ないし60、好ましくは約50 である。

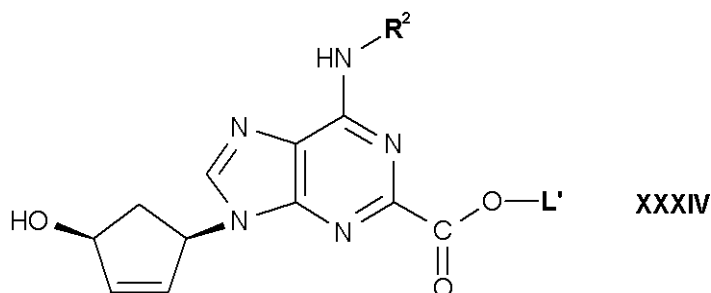
【0089】

式XXXIIIの化合物は、市販されているか、またはかかる化合物を製造するための公知の方法、または本発明の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

【0090】

式XXXIIIの化合物を、式XXXIV

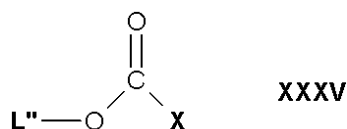
【化44】



[式中、R²およびL'は、本明細書に定義の通りである。]

で示される化合物を、式XXXV

【化 4 5】



[式中、L'' は、C₁ - C₈ - アルキル、好ましくはメチルまたはエチルであり、X は、ハロ、好ましくはクロロである。]

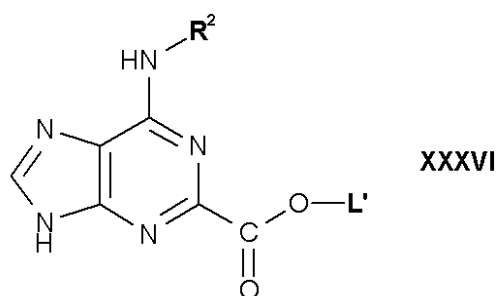
で示される化合物と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば脱酸素化テトラヒドロフランを用いて、好ましくは塩基、例えばピリジンの存在下で好都合に行われる。適当な反応温度は、0 ないし 40、好ましくは室温である。

10

【0091】

式 XXXIV の化合物を、水素化ナトリウムの塩基およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよびトリフェニル-ホスフィンから作製したような触媒の存在下、式 XXXVI

【化 4 6】



20

[式中、R² は、本明細書に定義の通りであり、L' は、C₁ - C₄ - アルキル、好ましくはメチルまたはエチルである。]

で示される化合物を、(1S, 4R) - シス 4 - アセトオキシ - 2 - シクロペンテン - 1 - オールと反応させるか、本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば脱酸素化テトラヒドロフランまたはジメチルスルホキシドを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、60 ないし 100、好ましくは約 80 である。

30

【0092】

式 XXXV の化合物は市販されているか、またはかかる化合物を製造するための公知の方法、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により入手可能である。

【0093】

式 XXXVI の化合物を、式 XXXVI の化合物(式中、R³ は、本明細書に定義の通りであり、L は C₁ - C₈ - アルキルである。)の塩を、シリル化剤、例えば(N, O-bis(トリメチルシリル)アセトアミド)と反応させるか、または本明細書の実施例に記載の方法と類似の方法により製造可能である。反応は、不活性環境中、例えばアルゴン下で、有機溶媒、例えば乾燥クロロホルムを用いて好都合に行われる。適当な反応温度は、60 ないし 100、好ましくは約 80 である。このようにして形成したシリル化中間体を、メタノールで処理して、遊離塩基を得る。

40

【0094】

遊離形の式 I の化合物を、常套方法で塩形態に変換可能であり、その逆も可能である。遊離形または塩形態の化合物を、結晶化に用いる溶媒を含む水和物または溶媒和物の形態で得ることができる。式 I の化合物を、反応混合物から回収し、常套方法で精製することができる。立体異性体のような異性体を、常套方法で、例えば分別結晶によるか、または対応する非対称に置換された、例えば光学的に活性な、出発物質から不斉合成して入手可

50

能である。

【0095】

式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、医薬として有用である。特に、それらは、アデノシン A_{2A} 受容体を活性化し、すなわち A_{2A} 受容体アゴニストとして働く。 A_{2A} アゴニストとしてのそれらの特性を、L. J. Murphree et al in Molecular Pharmacology 61, 455 - 462 (2002)に記載の方法を用いて証明し得る。

【0096】

下記の実施例の化合物は、上記のアッセイにおいて、 $1.0 \mu M$ 以下の K_i 値を有する。例えば、実施例 1、2、4、6、12、14、20、33、38、39、42、47、55 および 61 の化合物は、それぞれ 0.582 、 0.018 、 0.057 、 0.008 、 0.003 、 0.690 、 0.008 、 0.052 、 0.002 、 0.003 、 0.002 、 0.002 、 0.004 および $0.009 \mu M$ の K_i 値を有する。

【0097】

アデノシン A_{2A} 受容体の活性を考慮して、本明細書中、別に“本発明の薬剤”とも称される、遊離形または薬学的に許容される塩形態の式 I の化合物は、アデノシン A_{2A} 受容体の活性化に応答する状態、特に炎症性またはアレルギー性状態の処置に有用である。本発明の処置は、対症的または予防的であり得る。

【0098】

従って、本発明の薬剤は、炎症性または閉塞性気道疾患の処置に有用であり、結果として、例えば、組織損傷、気道炎症、気管支過敏症、再形成または疾患の進行の低下をもたらす。本発明を適用可能な炎症性または閉塞性気道疾患および状態には、急性肺損傷 (ALI)、急性/成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、慢性閉塞性肺疾患、慢性の気管支炎またはそれに関連する呼吸困難を含む気道または肺の疾患 (COPD、COAD または COLD)、気腫、ならびに他の薬剤治療、特に、他の吸入薬治療の結果としての気道過敏症の悪化が含まれる。本発明はまた、例えば、急性、アラキニン酸性 (arachidic)、カタル性、クループ性、慢性または肺結核性気管支炎を含む、どんな型または起源の気管支炎の処置にも適用可能である。さらに、本発明が適用可能な炎症性または閉塞性気道疾患には、例えば、アルミニウム肺症、炭粉沈着症、石綿肺症、石肺症、ダチョウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症および綿肺症を含む、どんな型または起源の塵肺 (炎症性の、通常職業病的な肺の疾患であり、気道閉塞により頻繁に起こり、慢性または急性のどちらかであり、そしてほこりの吸入の繰り返しにより引き起こされる) も含まれる。

【0099】

本発明が適用可能な他の炎症性または閉塞性気道疾患には、内因性 (非アレルギー性) 喘息および外因性 (アレルギー性) 喘息の両方、軽い喘息、中程度の喘息、重度の喘息、気管支喘息、運動誘発性喘息、職業性喘息および微生物感染後に誘発される喘息を含む、どんな型または原因の喘息も含まれる。喘息の処置には、喘鳴症状を示し、「喘鳴のある幼児」 (主要な医学的関心事の確立された患者分類であり、現在、多くの場合に初期または早期の喘息として同定される) と診断されたかまたは診断され得る、例えば 4 歳または 5 歳以下の対象の処置が包含されるとも解される (便宜上、この特定の喘息状態を、「喘鳴のある幼児症候群」と称する。)。

【0100】

喘息の処置における予防的効果は、発作症状、例えば急性喘息または気管支収縮性の発作の頻度または重症度の減少、肺機能の改善または気道過敏症の改善により明らかであろう。それは、さらに、他の対症療法、すなわち発作症状が起こったとき、症候的発作を限定するまたは途中で止めるための、またはそれを意図した治療、例えば抗炎症剤 (例えば、コルチステロイド) または気管支拡張剤の必要性が減ることによっても明らかであり得る。喘息における予防の恩恵は、特に、「モーニング・ディッピング (morning dipping)」の傾向にある対象に現れ得る。「モーニング・ディッピング」とは、喘息症候群として認識され、かなりの割合の喘息に共通し、そして、例えば、およそ午前 4 時から 6 時の間、すなわち、前回の対症的喘息治療薬を投与してから、通常かなり時間の隔たった時の

喘息発作により特徴付けられる。

【0101】

それらの抗炎症活性を考慮して、特に、好酸球活性化の阻害に関して、本発明の薬剤はまた、好酸球関連疾患、例えば、好酸球増加症、特に気道および/または肺に影響を及ぼす過剰好酸球増加症を含む気道の好酸球関連疾患（例えば、肺組織の病的な好酸球性の浸潤に係る）、ならびに、例えば、レフラー症候群の結果としてかまたは付随した気道の好酸球関連疾患、好酸球性肺炎、寄生生物（特に、後生動物）感染症（熱帯性好酸球増加症を含む）、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎（チャージ・ストラウス症候群を含む）、薬剤反応により起こる気道に生じる好酸球性肉芽腫および好酸球関連疾患の処置に有用である。

10

【0102】

本発明の薬剤はまた、皮膚の炎症性またはアレルギー性状態、例えば、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、および皮膚の他の炎症性またはアレルギー性状態の処置に有用である。

【0103】

本発明の薬剤はまた、他の疾患または状態、特に炎症性成分を有する疾患または状態の処置、例えば、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎のような眼の疾患および状態、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響する疾患、および自己免疫性反応が、自己免疫性血液学的障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆（pure red cell anaemia）および特発性血小板減少症）を含む自己免疫性成分または原因と関与するかまたは有する炎症性疾患、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症（scleroderma）、ウェゲナー肉芽腫、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブンソンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病）、内分泌性眼症、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性硬変、ブドウ膜炎（腹部および背部）、乾性角結膜炎および春季カタル結膜炎、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および糸球体腎炎（特発性ネフローゼ症候群または微小変化腎症を含むネフローゼ症候群を併発するかまたは併発しない）の処置に用いることができる。

20

【0104】

さらに、本発明の薬剤はまた、WO 05 / 107463に記載の通り、嚢胞性線維症、肺高血圧、肺線維症、炎症性腸症候群、創傷治癒、糖尿病性腎症の処置に、US 2005 / 182018に記載の通り移植組織における炎症の処置に、WO 03 / 086408に記載の通り病原菌により引き起こされる炎症性疾患の処置に、そしてWO 03 / 029264に記載の通り心血管状態の処置に用いることができる。

30

【0105】

また、本発明の薬剤は、WO 00 / 078774に記載の通り冠状動脈狭窄の重症度を評価するために用いることができ、放射性造影剤と結合させて、冠血管活動を画像化し、WO 00 / 78779に記載の通り血管形成術の補助療法として有用である。

【0106】

本発明の薬剤はまた、WO 05 / 003150に記載の通り臓器虚血および再かん流傷害の予防にプロテアーゼ阻害剤と併用して、かつWO 03 / 090733に記載の通りに血小板凝集の処置のためにインテグリン・アンタゴニストと併用して有用である。

40

【0107】

本発明の薬剤はまた、AJP - Lung 290: 849 - 855に記載の通り気管支上皮細胞の創傷治癒を促進するのに有用である。

【0108】

本発明の薬剤で処置され得る他の疾患または状態には、糖尿病、例えばI型真性糖尿病（若年性糖尿病）およびII型真性糖尿病、下痢性疾患、虚血/再かん流傷害、糖尿病性網膜症または高圧酸素により引き起こされた網膜症のような網膜症、緑内障のような上昇し

50

た眼圧または眼房水の分泌により特徴付けられる状態、再かん流からの虚血性組織 / 臓器損傷、褥瘡が含まれ、睡眠促進剤として、脱髄疾患、例えば多発性硬化症の処置剤として、そして、例えば出血性脳血管傷害および脊髄虚血再かん流傷害のための神経保護剤として有用である。

【 0 1 0 9 】

炎症性状態、例えば炎症性気道疾患の阻止において、本発明の薬剤の有効量は、気道炎症または他の炎症性状態の動物モデル、例えばマウスまたはラットモデルにおいて、例えばSzarka et al, J. Immunol. Methods (1997) 202:49 - 57; Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932 - 939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924 - 2931; Cernadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1 - 8; および、 Foza rd et al (2002) European Journal of Pharmacological 438, 183 - 188に記載の通りに、証明できる。

10

【 0 1 1 0 】

本発明の薬剤はまた、抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤または鎮咳薬のような他の薬剤成分との組み合わせにおける使用のための共治療薬として有用であり、特に、上記のような閉塞性または炎症性気道疾患の処置にて、例えばかかる薬剤の治療的活性の増強剤としてか、またはかかる薬剤の必要投与量を減らすかもしくは潜在的な副作用を減らす手段として有用である。本発明の薬剤は、固定した医薬組成物中に他の薬剤成分と混合され得るか、またはそれは、他の薬剤成分と別々に、それより前に、同時にまたはそれより後に投与され得る。

20

【 0 1 1 1 】

従って、本発明は、上記の本発明の薬剤と抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤または鎮咳薬の組合せ剤を含み、該本発明の薬剤および該薬剤は、同じかまたは異なる医薬組成物中に存在する。

【 0 1 1 2 】

適当な抗炎症剤には、ステロイド、特に、ブデソニドのようなグルココルチステロイド、ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニド (ciclesonide) またはフランカルボン酸モメタゾン、または WO 0 2 / 8 8 1 6 7、WO 0 2 / 1 2 2 6 6、WO 0 2 / 1 0 0 8 7 9、WO 0 2 / 0 0 6 7 9 (とりわけ、その実施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 および 101)、WO 0 3 / 3 5 6 6 8、WO 0 3 / 4 8 1 8 1、WO 0 3 / 6 2 2 5 9、WO 0 3 / 6 4 4 4 5、WO 0 3 / 7 2 5 9 2、WO 0 4 / 3 9 8 2 7 および WO 0 4 / 6 6 9 2 0 に記載のステロイド; DE 1 0 2 6 1 8 7 4、WO 0 0 / 0 0 5 3 1、WO 0 2 / 1 0 1 4 3、WO 0 3 / 8 2 2 8 0、WO 0 3 / 8 2 7 8 7、WO 0 3 / 8 6 2 9 4、WO 0 3 / 1 0 4 1 9 5、WO 0 3 / 1 0 1 9 3 2、WO 0 4 / 0 5 2 2 9、WO 0 4 / 1 8 4 2 9、WO 0 4 / 1 9 9 3 5 および WO 0 4 / 2 6 2 4 8 に記載されるような非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト; B I I L 2 8 4、C P - 1 9 5 5 4 3、D P C 1 1 8 7 0、L T B 4 エタノールアミド、L Y 2 9 3 1 1、L Y 2 5 5 2 8 3、C G S 0 2 5 0 1 9 C、C P - 1 9 5 5 4 3、O N O - 4 0 5 7、S B 2 0 9 2 4 7、S C - 5 3 2 2 8 および U S 5 4 5 1 7 0 0 に記載のもののような L T B 4 アンタゴニスト; モンテルカスト、ブランルカスト、ザフィルルカスト、アコレート、S R 2 6 4 0、W y - 4 8、2 5 2、I C I 1 9 8 6 1 5、M K - 5 7 1、L Y - 1 7 1 8 8 3、R o 2 4 - 5 9 1 3 および L - 6 4 8 0 5 1 を含むような L T D 4 アンタゴニスト; シロミラスト (A r i f l o (登録商標) GlaxoSmithKline)、ロフルミラスト (Byk Gulden)、V - 1 1 2 9 4 A (Napp)、B A Y 1 9 - 8 0 0 4 (Bayer)、S C H - 3 5 1 5 9 1 (Schering - Plough)、アロフィリン (Almirall Prodesfarma)、P D 1 8 9 6 5 9 / P D 1 6 8 7 8 7 (Parke - Davis)、A W D - 1 2 - 2 8 1 (Asta Medica)、C D C - 8 0 1 (Celgene)、S e l C I D (TM) C C - 1 0 0 0 4 (Celgene)、V M 5 5 4 / U M 5 6 5 (Vernalis)、T - 4 4 0 (田辺)、K W - 4 4 9 0 (協和発酵工業) のような P D E 4 阻害剤、ならびに WO 9 2 / 1 9 5 9 4、WO 9 3 / 1 9 7 4

30

40

50

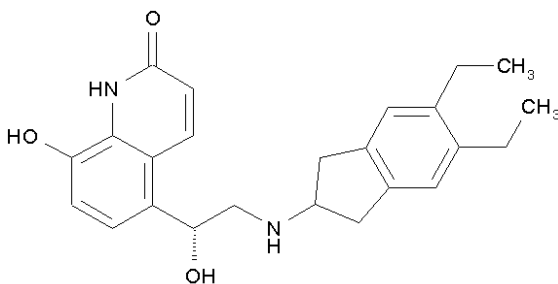
9、WO 93 / 19750、WO 93 / 19751、WO 98 / 18796、WO 99 / 16766、WO 01 / 13953、WO 03 / 104204、WO 03 / 104205、WO 03 / 39544、WO 04 / 000814、WO 04 / 000839、WO 04 / 005258、WO 04 / 018450、WO 04 / 018451、WO 04 / 018457、WO 04 / 018465、WO 04 / 018431、WO 04 / 018449、WO 04 / 018450、WO 04 / 018451、WO 04 / 018457、WO 04 / 018465、WO 04 / 019944、WO 04 / 019945、WO 04 / 045607およびWO 04 / 037805に開示のもの；WO 02 / 42298に記載のもののようなアデノシンA_{2B}受容体アンタゴニスト；ならびに、アルブテロール（サルブタモール）、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール、フェノテロール、プロカテロール、およびとりわけ、フォルモテロール、カルモテロールおよびそれらの薬学的に許容される塩のようなベータ - 2 アドレナリン受容体アゴニスト、ならびにWO 0075114（引用により本明細書に包含される）の式Iの化合物（遊離形または塩形態または溶媒和物形態）、好ましくはその実施例に記載の化合物、

10

【0113】

とりわけ式

【化47】



20

で示される化合物、およびその薬学的に許容される塩、ならびにWO 04 / 16601の式Iの化合物（遊離形または塩形態または溶媒和物形態）、ならびにまたEP 1440966、JP 05025045、WO 93 / 18007、WO 99 / 64035、US 2002 / 0055651、US 2005 / 0133417、US 2005 / 5159448、WO 01 / 42193、WO 01 / 83462、WO 02 / 66422、WO 02 / 70490、WO 02 / 76933、WO 03 / 24439、WO 03 / 42160、WO 03 / 42164、WO 03 / 72539、WO 03 / 91204、WO 03 / 93219、WO 03 / 99764、WO 04 / 16578、WO 04 / 22547、WO 04 / 32921、WO 04 / 33412、WO 04 / 37768、WO 04 / 37773、WO 04 / 37807、WO 04 / 39762、WO 04 / 39766、WO 04 / 45618、WO 04 / 46083、WO 04 / 80964、EP 1460064、WO 04 / 087142、WO 04 / 089892、EP 01477167、US 2004 / 0242622、US 2004 / 0229904、WO 04 / 108675、WO 04 / 108676、WO 05 / 033121、WO 05 / 040103、WO 05 / 044787、WO 05 / 058867、WO 05 / 065650、WO 05 / 066140、WO 05 / 07908、US 2005 / 5159448、US 2005 / 171147、WO 05 / 077361、WO 05 / 084640、WO 05 / 089760、WO 05 / 090287、WO 05 / 090288、WO 05 / 092860、WO 05 / 092887、US 2005 / 182091、US 2005 / 209227、US 2005 / 215542、US 2005 / 215590、EP 1574501、US 05 / 256115、WO 05 / 102350およびUS 05 / 277632の化合物が含まれる。

30

40

【0114】

適当な気管支拡張剤には、抗コリン薬または抗ムスカリン薬、特に臭化イプラトロピウム（ipratropium bromide）、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム塩およびCHF₄

50

2 2 6 (Chiesi)、ならびにグリコピロレートだけでなく、EP 4 2 4 0 2 1、US 3 7 1 4 3 5 7、US 5 1 7 1 7 4 4、US 2 0 0 5 / 1 7 1 1 4 7、US 2 0 0 5 / 1 8 2 0 9 1、WO 0 1 / 0 4 1 1 8、WO 0 2 / 0 0 6 5 2、WO 0 2 / 5 1 8 4 1、WO 0 2 / 5 3 5 6 4、WO 0 3 / 0 0 8 4 0、WO 0 3 / 3 3 4 9 5、WO 0 3 / 5 3 9 6 6、WO 0 3 / 8 7 0 9 4、WO 0 4 / 0 1 8 4 2 2、WO 0 4 / 0 5 2 8 5 および WO 0 5 / 0 7 7 3 6 1 に記載のものが含まれる。

【0115】

適当な二重抗炎症剤および気管支拡張剤には、US 2 0 0 4 / 0 1 6 7 1 6 7、US 2 0 0 4 / 0 2 4 2 6 2 2、US 2 0 0 5 / 1 8 2 0 9 2、WO 0 4 / 7 4 2 4 6、WO 0 4 / 7 4 8 1 2、WO 0 4 / 0 8 9 8 9 2 および US 0 5 / 2 5 6 1 1 4 に記載のもののよう二重ベータ-2 アドレナリン受容体アゴニスト/ムスカリンアンタゴニストが含まれる。

10

【0116】

適当な抗ヒスタミン剤には、塩酸セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン (loratidine)、デスロラタジン、ジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジン、アクティバステイン (activastine)、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチンおよびテルフェナジン (tefenadine)、ならびに JP 2 0 0 4 1 0 7 2 9 9、WO 0 3 / 0 9 9 8 0 7 および WO 0 4 / 0 2 6 8 4 1 に記載のものが含まれる。

【0117】

本発明の薬剤と抗炎症剤の他の有用な組合せは、ケモカイン受容体、例えば CCR - 1、CCR - 2、CCR - 3、CCR - 4、CCR - 5、CCR - 6、CCR - 7、CCR - 8、CCR - 9 および CCR 10、CXCR 1、CXCR 2、CXCR 3、CXCR 4、CXCR 5 のアンタゴニスト、特に、シェリング・プラウ (Schering-plough) のアンタゴニストである SC - 3 5 1 1 2 5、SCH - 5 5 7 0 0 および SCH - D などの CCR - 5 アンタゴニスト、N - [[4 - [[[6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 5 H - ベンゾシクロヘプテン - 8 - イル] カルボニル] アミノ] フェニル] - メチル] テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 H - ピラン - 4 - 塩化アミニウム (TAK - 7 7 0) などの武田 (Takeda) のアンタゴニスト、US 6 1 6 6 0 3 7 (特に、請求項 1 8 および 1 9)、WO 0 0 / 6 6 5 5 8 (特に、請求項 8)、および WO 0 0 / 6 6 5 5 9 (特に、請求項 9)、WO 0 4 / 0 1 8 4 2 5 および WO 0 4 / 0 2 6 8 7 3 に記載の CCR - 5 アンタゴニストとのものである。

20

30

【0118】

上記に従い、本発明はまた、アデノシン A_{2A} 受容体の活性化に応答する状態、例えば炎症性またはアレルギー性状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置のための方法であって、上記の遊離形または薬学的に許容される塩形態の式 I の化合物を、それを必要とする対象、特にヒト対象に投与することを含む方法を提供する。他の局面において、本発明は、アデノシン A_{2A} 受容体の活性化に応答する状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置のための薬剤の製造を目的とした、上記の遊離形または薬学的に許容される塩形態の式 I の化合物の使用を提供する。

40

【0119】

本発明の薬剤は、何らかの適当な経路、例えば、錠剤またはカプセルの形態で経口的に；例えば、静脈内に非経腸的に；例えば、炎症性または閉塞性気道疾患の処置にて、吸入により；例えば、アレルギー性鼻炎の処置にて、経鼻的に；例えば、アトピー性皮膚炎の処置にて、皮膚に局所的に；または、例えば、炎症性腸疾患の処置にて経直腸的に投与され得る。

【0120】

さらなる局面において、本発明はまた、活性成分として遊離形または薬学的に許容される塩形態の式 I の化合物を、要すれば、その薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む医薬組成物を提供する。前記組成物は、上記の抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミ

50

ン剤または鎮咳薬のような共治療薬を含み得る。かかる組成物は、通常の希釈剤または賦形剤、および製剤技術にて公知の技術を用いて製造され得る。故に、経口投与量形態には、錠剤およびカプセルが含まれ得る。局所投与のための製剤は、クリーム、軟膏、ジェルまたは経皮的な送達系、例えばパッチの形態をとり得る。吸入のための組成物には、エアロゾルまたは他の噴霧可能製剤または乾燥粉末製剤が含まれ得る。

【0121】

組成物がエアロゾル製剤を含むとき、それは、好ましくは、例えば、HFA134aまたはHFA227などのヒドロフルオロアルカン（HFA）噴射剤またはそれらの混合物を含み、そして1種以上の、エタノール（重量で20%まで）のような当業者に公知の共溶媒、および/または1種以上の、オレイン酸または三オレイン酸ソルビタンのような界面活性剤、および/または1種以上の、ラクトースのような充填剤を含み得る。前記組成物が乾燥粉末製剤を構成するとき、それは、好ましくは、例えば、10ミクロンまでの粒径を有する式Iの化合物を含み、要すれば所望の粒子サイズ分布の、ラクトースのような希釈剤または担体を一緒に含んでいてよく、そして湿度による産物の性能の低下に対する保護を助ける化合物、例えばステアリン酸マグネシウムを含む。組成物がネブライザー製剤を含むとき、それは、好ましくは、例えば、水含有ビヒクル、エタノールまたはプロピレングリコールなどの共溶媒、およびスタビライザー（それは界面活性剤であり得る）中に、溶解されたかまたは懸濁された式Iの化合物を含む。

10

【0122】

本発明は、（A）吸入可能形態、例えばエアロゾルまたは他の噴霧可能組成物、または吸入可能粒子、例えば微粉末化形態の、式Iの化合物；（B）吸入可能形態の式Iの化合物を含む吸入可能薬剤；（C）吸入装置と共に、かかる吸入可能形態の式Iの化合物を含む医薬品；および、（D）吸入可能形態の式Iの化合物を含む吸入装置、を含む。

20

【0123】

本発明の実行に用いられる式Iの化合物の投与量は、もちろん、処置される特定の状態、望まれる効果および投与方法に依存して変化するであろう。一般に、吸入による投与に好ましい一日用量は、0.005から10mg/kg程度であるが、経口投与に好ましい一日用量は、0.05から100mg/kg程度である。

【0124】

本発明を、下記の実施例により説明する。

30

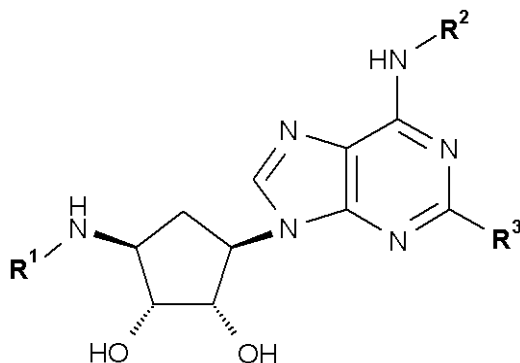
【実施例】

【0125】

実施例

式I

【化48】



40

で示される好ましい化合物には、下記の表1に示すものが含まれる。かかる化合物の製造方法は、以下に記載する。表はまた、質量分析、MH⁺{ESMS}データを示す。実施例は、実施例1-3、7、9-11および17-37（これらはトリフルオロ酢酸塩である。）を除き、遊離形である。

50

【 0 1 2 6 】

【 表 1 】

表 1

実施例	R ¹	R ²	R ³	MH ⁺ または MH ⁺ /2
1		-H	-Cl	363.10
2		-H		426.27
3		-H		387.25
4			-Cl	521.30
5				599.28 599.41
6				567.24
7				596.36
8				613.42 613.43

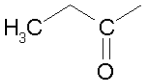
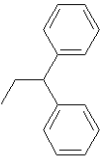
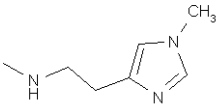
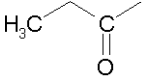
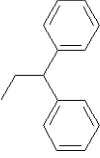
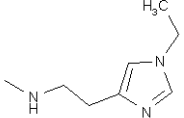
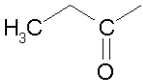
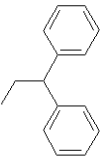
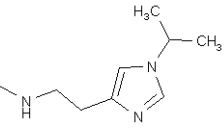
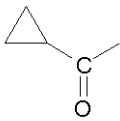
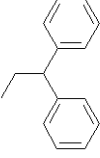
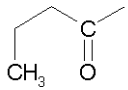
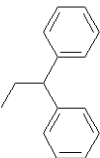
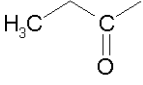
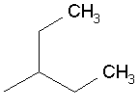
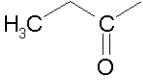
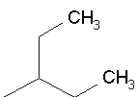
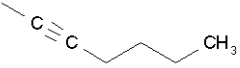
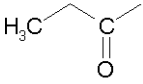
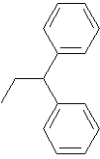
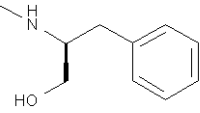
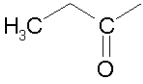
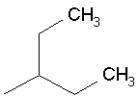
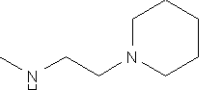
10

20

30

40

【表 2】

9				610.35
10				624.38
11				638.39
12			-Cl	533.25
13			-Cl	535.26
14			-Cl	411.21
15				457.30
16				636.37
17				503.34

10

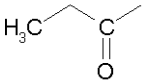
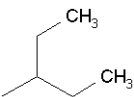
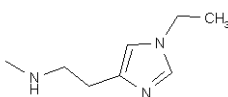
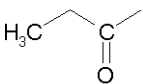
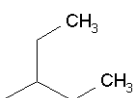
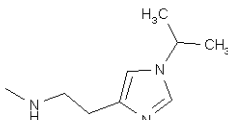
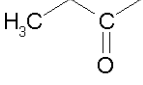
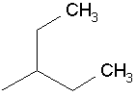
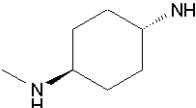
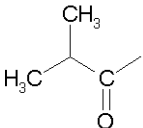
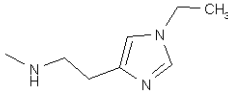
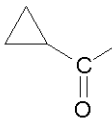
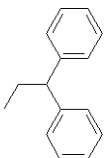
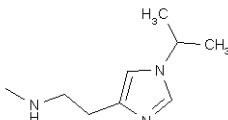
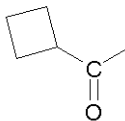
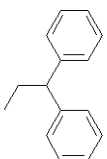
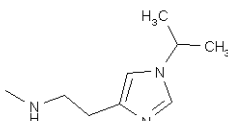
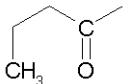
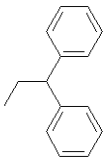
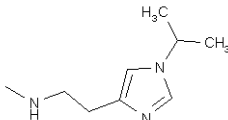
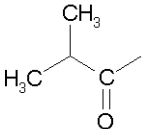
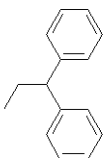
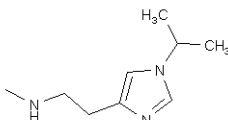
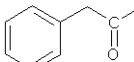
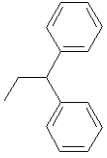
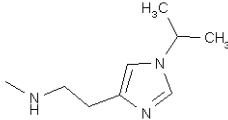
20

30

40

【 0 1 2 7 】

【表 3】

18				514.30
19				528.33
20				489.33
21		-H		458.26
22				650.22
23				664.45
24				652.45
25				652.44
26				700.45

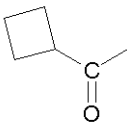
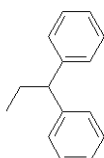
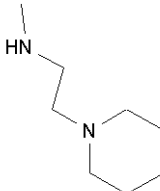
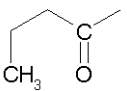
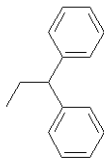
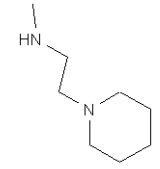
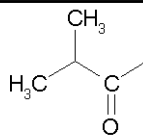
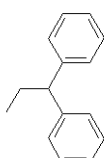
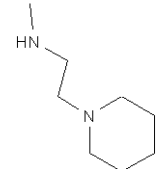
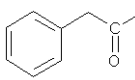
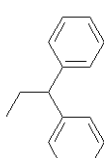
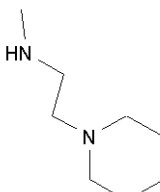
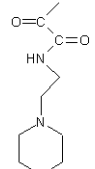
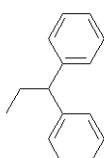
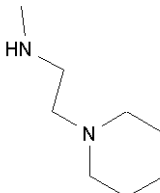
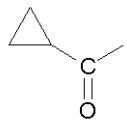
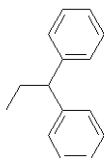
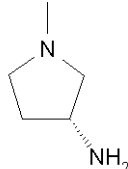
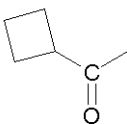
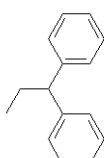
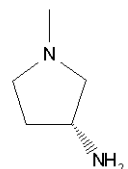
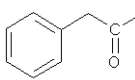
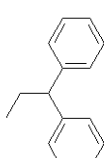
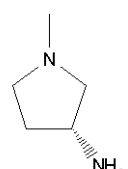
10

20

30

40

【表 4】

27				639.46
28				627.45
29				627.45
30				675.47
31				739.55
32				583.42
33				597.45
34				633.46

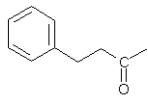
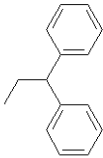
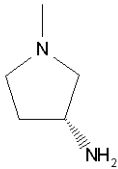
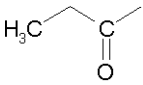
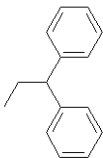
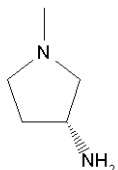
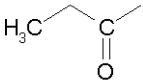
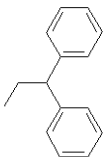
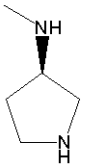
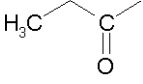
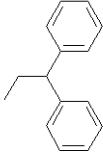
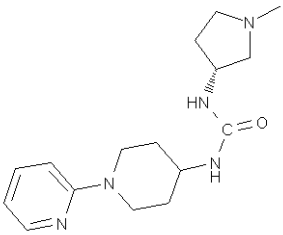
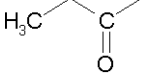
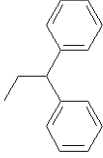
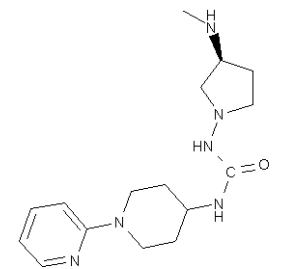
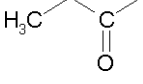
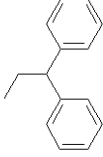
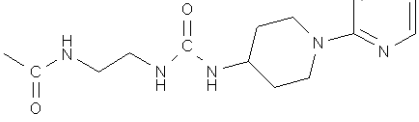
10

20

30

40

【表 5】

35				647.47
36a				571.41
36b				571.41
37a				596.42
37b				596.42
38				388.7 338.8

10

20

30

【0128】

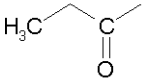
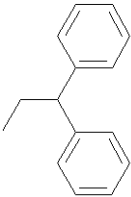
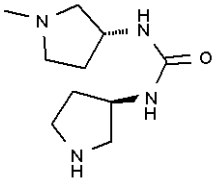
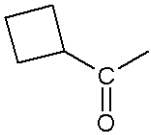
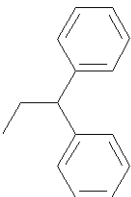
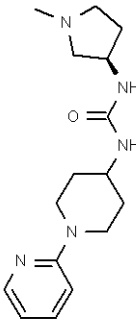
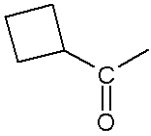
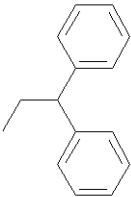
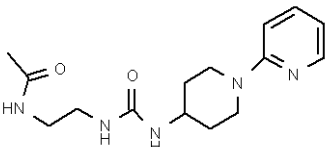
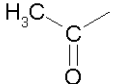
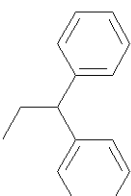
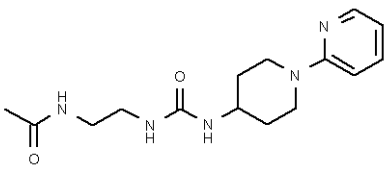
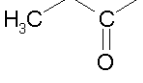
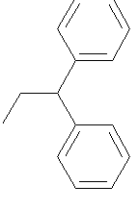
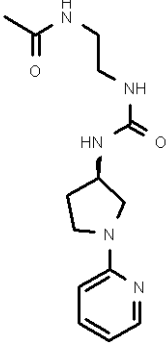
式 I の化合物のさらに好ましい実施例を、下記の表 2 に示す。かかる化合物の製造方法は以下に記載する。表はまた、質量分析、 MH^+ { E S M S } データを示す。実施例の化合物は、実施例 4 1、4 8、5 2 および 5 3 の化合物（遊離形である）および実施例 4 4 の化合物（塩酸塩である）を除き、トリフルオロ酢酸塩である。

40

【0129】

【表 6】

表 2

実施例	R ¹	R ²	R ³	MH ⁺ または MH ⁺ /2
39				683.6
40				800.6
41				802.6
42				762.6
43				762.5

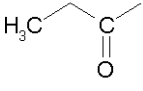
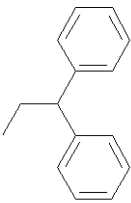
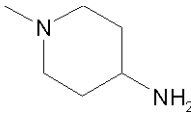
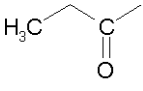
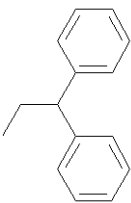
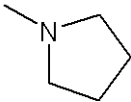
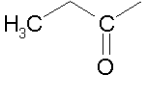
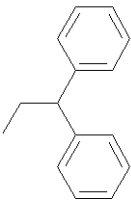
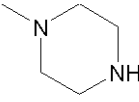
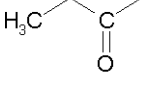
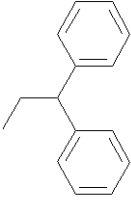
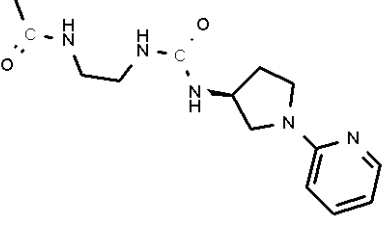
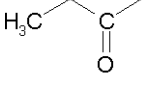
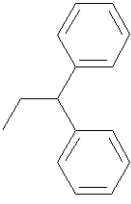
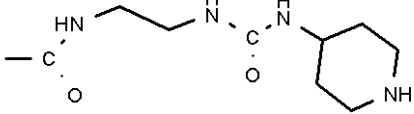
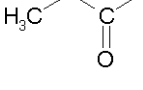
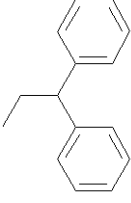
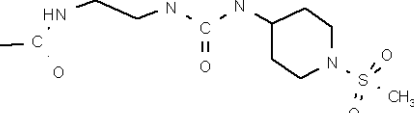
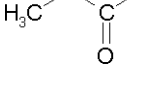
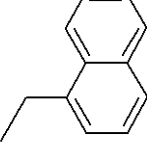
10

20

30

40

【表 7】

44				585.5
45				556.5
46				571.5
47				382.9
48				699.6
49				777.6
50			-Cl	481.3

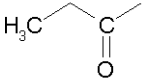
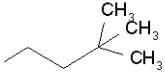
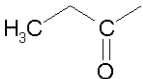
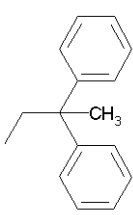
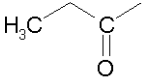
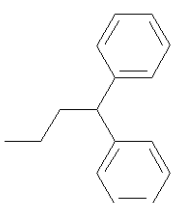
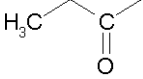
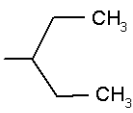
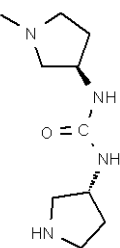
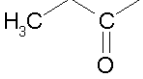
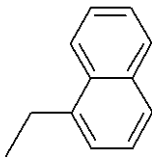
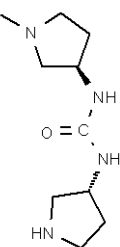
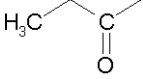
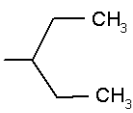
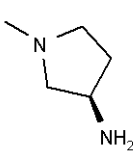
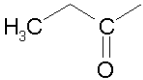
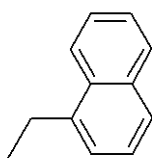
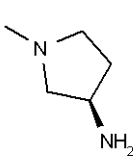
10

20

30

40

【表 8】

51			-Cl	425.2
52			-Cl	535.3
53			-Cl	535.3
54				573.4
55				643.4
56				461.3
57				531.3

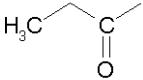
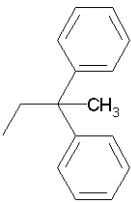
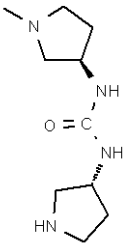
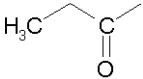
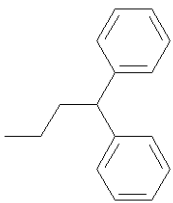
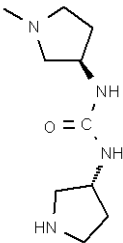
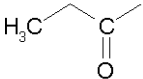
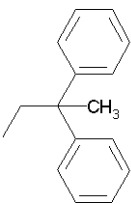
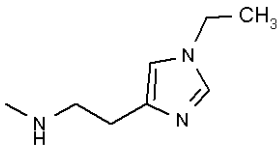
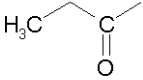
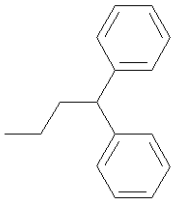
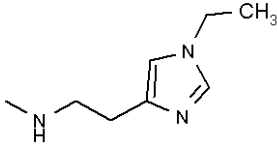
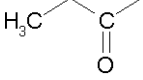
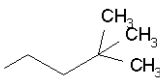
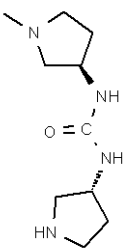
10

20

30

40

【表 9】

58				697.5
59				697.5
60				638.4
61				638.4
62				587.3

10

20

30

【0130】

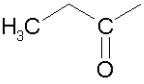
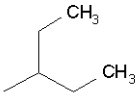
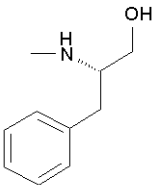
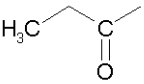
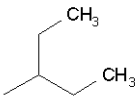
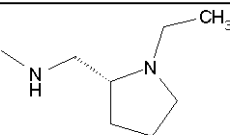
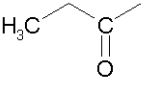
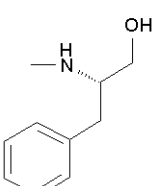
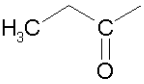
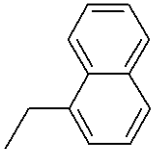
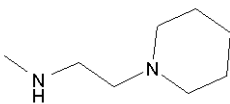
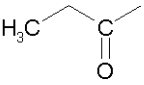
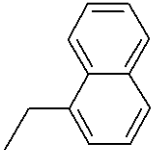
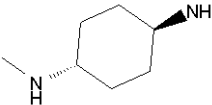
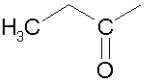
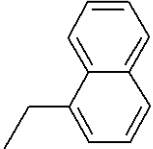
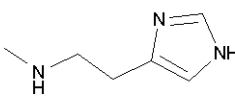
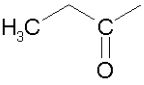
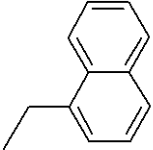
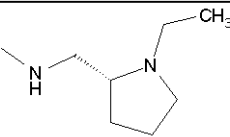
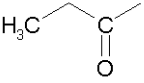
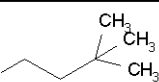
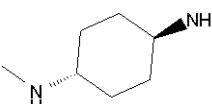
式 I の化合物のさらに好ましい実施例を、下記の表 3 に示す。かかる化合物の製造方法を以下に記載する。表はまた、質量分析、 MH^+ { E S M S } データを示す。実施例の化合物は、実施例 76 の化合物（それは遊離形である。）および実施例 79 の化合物（それは塩酸塩である。）を除き、トリフルオロ酢酸塩である。

40

【0131】

【表 10】

表 3

実施例	R ¹	R ²	R ³	MH ⁺ または MH ⁺ /2
63				526.5
64				503.5
65		-H		456.4
66				573.5
67				559.5
68				556.5
69				573.5
70				503.5

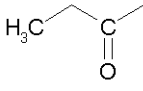
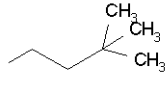
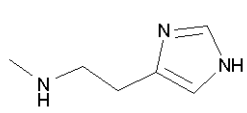
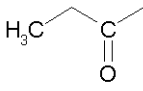
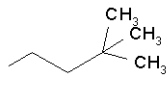
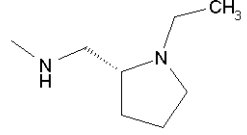
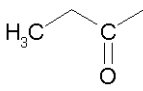
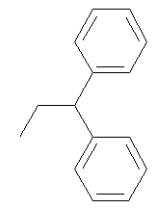
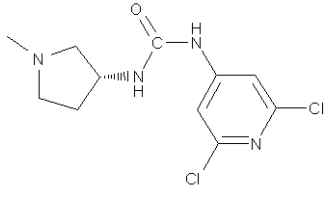
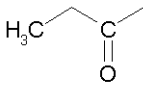
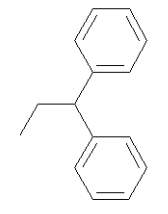
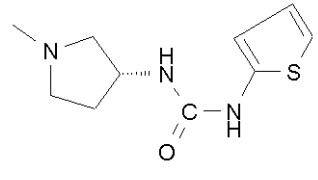
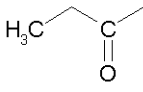
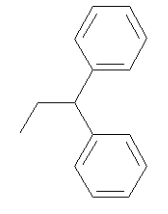
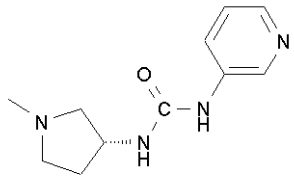
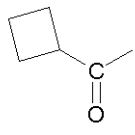
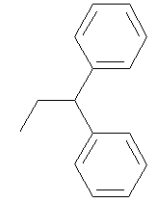
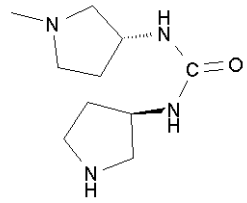
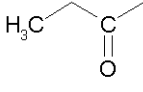
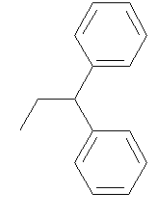
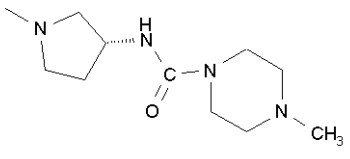
10

20

30

40

【表 1 1】

71				500.5
72				517.6
73				759.4
74				696.4
75				691.5
76				709.2
77				697.4

10

20

30

40

【表 1 2】

78				691.4
79				705.3
80		-H		-

10

20

【0132】

中間体化合物の製造

用いた略語は、下記の通りである：CDIは、1,1'-カルボニルジイミダゾールであり、DCMはジクロロメタンであり、DIPEAは、ジイソプロピルエチルアミンであり、DMA Pは、4-ジメチルアミノピリジンであり、DMFは、ジメチルホルムアミドであり、DMSOは、ジメチルスルホキシドであり、LCMSは、液体クロマトグラフィー質量分析であり、TEAは、トリエチルアミンであり、TFAは、トリフルオロ酢酸であり、THFは、テトラヒドロフランであり、TLCは、薄層クロマトグラフィーである。

30

【0133】

3-オキシ-ベンゾトリアゾール-1-カルボン酸エチルエステル

この化合物を、Wuts, Peter G. M. et al Organic Letters (2003), 5(9), 1483-1485の方法により、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールから製造する。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.20(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.75(t, 1H), 7.55(t, 1H), 4.60(q, 2H), 1.55(t, 3H)。

【0134】

2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミン

この化合物を、Rahul Jain and Louis A. Cohen Tetrahedron 1996, 52, 5363の方法により、2-イソプロピル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-c]ピリミジン-2-イウム・アイオダイドから製造する。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.60(s, 1H), 6.95(s, 1H), 4.40(m, 1H), 2.90(t, 2H), 2.70(t, 2H), 1.45(d, 6H)。

40

【0135】

プロピオニル-カルバミン酸tert-ブチルエステル

表題化合物を、Ken-ichi Takana et al in Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 3125に記載の方法を用いてプロピル-カルバミン酸tert-ブチルエステルから製造する。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.25(br s, 1H), 2.75(q, 2H), 1.50(s, 9H), 1.15(t, 3H)。

【0136】

ビス-(4-メトキシ-フェニル)-メタノン・オキシム

4,4'-ジメトキシベンゾフェノン(25g、103mmol)を、エタノール(1

50

50 ml) およびピリジン (30 ml) 中に懸濁する。塩酸ヒドロキシルアミン (21.50 g、310 mmol) を添加し、反応混合物を還流する。3 時間後に TLC により反応が完了したことが示される。反応混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去する。残渣を酢酸エチル (500 ml) と水 (500 ml) の間に分配させる。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で除去する。表題化合物を得て、次いで酢酸エチル/シクロヘキサンから結晶化する。 ^1H nmr (CDCl_3 , 400 MHz); 7.70(s, 1H), 7.40 (d of d, 4H), 6.95(d, 2H), 6.85(d, 2H), 3.85(s, 3H), 3.80(s, 3H)。

【0137】

C, C - ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチルアミン

ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メタノン・オキシム (20 g、77.82 mmol) を、アンモニア (比重 0.880) (450 ml) およびエタノール (90 ml) 中に懸濁する。酢酸アンモニウム (3.00 g、38.91 mmol) を添加し、次いで亜鉛粉末 (25.29 g、389.10 mmol) を数回に分けて滴下する。添加が完了すると、反応混合物をゆっくりと 50 まで加熱する。沸騰が終わったとき、反応混合物を還流する。4 時間後に TLC により反応の完了を示す。反応混合物を冷却し、酢酸エチルを添加する (250 ml)。反応混合物をセライト (商標) を通してろ過し、層を分離させる。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で除去して、表題化合物を得る。 ^1H nmr (CDCl_3 , 400 MHz); 7.25 (d, 4H), 6.80 (d, 4H), 5.10(s, 1H), 3.75(s, 6H)。

10

【0138】

1, 3 - ジ (R) - ピロリジン - 3 - イル - ウレア

(a) 1, 3 - ビス - ((R) - 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレア:

DCM (10 ml) 中、(R) - 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミン (5.0 g、28.4 mmol) を含む溶液を、CDI (2.3 g、14.2 mmol) で処理し、反応混合物を室温で 48 時間攪拌する。溶媒を真空下で除去し、得られる残渣を酢酸エチル中に溶解する。この一部を水で洗浄し、次いで塩水で洗浄し、(MgSO_4) で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物を淡オレンジ色固体として得る。

20

【0139】

(b) 1, 3 - ジ (R) - ピロリジン - 3 - イル - ウレア:

エタノール (80 ml) 中、1, 3 - ビス - ((R) - 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレア (5.34 g、14.1 mmol) の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、水酸化パラジウム炭素 (1.07 g) を添加する。反応混合物をアルゴンでパージし、水素雰囲気下に 2 日間放置し、混合物をろ過し、触媒をエタノールで洗浄する。有機部分を合わせ、真空下で濃縮して、表題化合物を白色固体として得る。

30

【0140】

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

DCM (100 ml) 中、CDI (1.1 g、6.77 mmol) の攪拌溶液を、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - イルアミン (WO 99/65895、EP 21973) (1 g、DCM 50 ml 中 5.64 mmol) を 30 分かけて滴下処理する。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、表題化合物を DCM 中 10 mg/ml 溶液として得る。化合物を溶液に入れ、次反応に用いる。この溶液は、イミダゾール - ウレア中間体 (C) と共に対応するイソシアネートおよびイミダゾールの可変量からなり、これは、反応条件下でのイミダゾールの可逆性熱放出の結果である。この溶液を、イミダゾール - ウレア中間体およびイソシアネート中間体が、ウレアの前駆体として等しく適当であるため、その後の工程に用いる。

40

【0141】

1 - (2 - アミノ - エチル) - 3 - ((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレア

(a) ((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 t e

50

tert - ブチルエステル :

DMF (40 ml) 中、(S) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2.0 g、10.7 mmol)、2 - プロモピリジン (1.7 g、10.7 mmol) および TEA (1.1 g、10.7 mmol) を含む攪拌溶液を、50 時間 80 °C まで加熱する。溶媒を真空下で除去し、粗残渣をシリカのクロマトグラフィーにより酢酸エチル : ヘキサン (1 : 9 から 1 : 4 に増加) で溶出して精製して、表題化合物を白色固体として得る。

【0142】

(b) (S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イルアミンジヒドロクロライド :

ジオキサン (4 ml) およびメタノール (1 ml) 中、((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0.221 g、0.84 mmol) の溶液に、4 M HCl (ジオキサン中) (0.525 ml、2.1 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌する。得られる懸濁液をろ過し、ジオキサン (3 x 1 ml) で洗浄して、表題化合物を得る。

【0143】

(c) イミダゾール - 1 - カルボン酸 ((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - アミド :

DCM (10.2 ml) 中、二塩酸 ((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イルアミン (0.242 g、1.02 mmol)、TEA (0.2 ml) を含む混合物を、CDI (0.364 g、2.26 mmol) で処理する。反応混合物を室温で 2 時間攪拌して、表題化合物を DCM 中 0.1 M 溶液として得る。この溶液は、イミダゾール - ウレア中間体と共に可変量の対応するイソシアネートおよびイミダゾールからなる。この溶液を、イミダゾール - ウレア中間体およびイソシアネート中間体が、ウレアへの前駆体として等しく適当であるため、次工程に用いる。

【0144】

(d) 1 - ((2 - アミノ - エチル) - 3 - ((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレア :

イソプロパノール (1 ml) 中、イミダゾール - 1 - カルボン酸 ((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - アミド (DCM 中 0.1 M 溶液 9.9 ml、0.99 mmol) の溶液に、エチル - 1, 2 - ジアミン (2 ml、37 mmol) を添加する。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで、連続液体 - 液体抽出システムを用いて DCM で抽出して、表題化合物をイミダゾールと 1 : 4 モル比の混合物として得る。

【0145】

1 - ((2 - アミノ - エチル) - 3 - ((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレア

表題化合物を、(S) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを、(R) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステルに置き換えて、かつ 2 - プロモピリジンを 2 - クロロピリジンに置き換えて、中間体 D と同様に製造する。

【0146】

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

表題化合物を、9 - [(1R, 4S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル - プロピオニル - アミノ) - シクロペンチ - 2 - エニル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステルを [(1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンチ - 2 - エニル] - プロピオニル - カルバミン酸 tert - ブチルエステルに置き換えて、9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル - プロピオニル - アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシ

10

20

30

40

50

- シクロペンチル] - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (実施例 38) と同様に製造する。

【 0 1 4 7 】

N - { (3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - シクロペンタ [1 , 3] ジオキソ 1 - 4 - イル } - プロピオンアミド

a) { (R) - 1 - [9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸ベンジルエステル :
DCM 中、塩酸 (R) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸ベンジルエステル (0 . 88 g、3 . 45 mmol) の溶液を、炭酸水素ナトリウム溶液を用いて遊離塩基とし、(R) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸ベンジルエステル (0 . 487 g、2 . 22 mmol) を得る。このアミンを、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 4) (0 . 5 g、0 . 96 mmol) および TEA (0 . 224 g、2 . 22 mmol) に添加し、次いで、NMP (7 ml) 中に溶解する。反応混合物を、Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer マイクロ波反応器中、マイクロ波照射を用いて 190 で 1 時間加熱する。得られた混合物を、シリカのクロマトグラフィーにより精製して、DCM 中 5 % MeOH で溶出して、表題化合物を得る。

【 0 1 4 8 】

b) { (R) - 1 - [9 - ((3 a S , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - プロピオニルアミノ - テトラヒドロ - シクロペンタ [1 , 3] ジオキソ 1 - 4 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸ベンジルエステル :

アセトン (10 ml) および 2 , 2 - ジメチルオキシプロパン (5 ml) 中、{ (R) - 1 - [9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸ベンジルエステル (0 . 63 g、0 . 89 mmol) の溶液を、トルエンスルホン酸 (約 60 mg) で処理し、次いで室温で一晩攪拌する。混合物を水酸化アンモニウムを用いて塩基性化し、溶媒を真空下で除去する。粗生成物を DCM と水の間に分配させ、有機部分を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で除去して、表題化合物を得る。[MH + 745]。

【 0 1 4 9 】

c) N - { (3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - シクロペンタ [1 , 3] ジオキソ 1 - 4 - イル } - プロピオンアミド :

エタノール (7 . 5 ml) 中、{ (R) - 1 - [9 - ((3 a S , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - プロピオニルアミノ - テトラヒドロ - シクロペンタ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸ベンジルエステル (0 . 598 g、0 . 79 mmol) の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、水酸化パラジウム炭素 (10 mg) を添加する。反応混合物をアルゴンでバージし、水素雰囲気下に一晩放置する。混合物をろ過し、シリカのクロマトグラフィーにより精製して、DCM 中 5 % MeOH で溶出して、表題化合物を得る [MH + 611]。

【 0 1 5 0 】

特定の実施例の製造法 :

実施例 1

N - [(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - メタン - スルホンアミド・トリフルオロ

アセテート
ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - (2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) - アミン

2 , 6 - ジクロロプリン (9 . 5 0 g 、 5 0 . 2 9 m m o l) を、アルゴン雰囲気下で、T H F (2 0 0 m l) 中に溶解する。ジイソプロピルアミン (7 . 1 4 g 、 5 5 . 3 2 m m o l) を添加し、次いで、C , C - ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチルアミン (中間体の製造法を参照) (1 2 . 2 2 g 、 5 0 . 2 9 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 0 で撹拌する。反応は、5 日後に L C M S により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、M e O H (2 5 0 m l) で置換する。得られる沈殿をろ過により取り出し、乾燥させて表題化合物を得る。¹H nmr (d₆ - DMSO, 400 MHz); 8.20(br s, 1H), 7.25(d, 4H), 6.90(d, 4H), 3.75(s, 6H), 3.15(m, 1H), MS (ES+) m/e 396 (MH⁺)。 10

【 0 1 5 1 】

(1 S , 4 R) - 4 - (6 - { [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ } - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エノール

ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - (2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) - アミン (1 3 g 、 3 2 . 8 7 m m o l) を、アルゴン雰囲気下でオープン乾燥したフラスコ中に入れる。乾燥脱酸素化 T H F (1 0 0 m l) および乾燥 D M S O (2 m l) を添加し、懸濁液を氷浴上で冷却する。その後、9 5 % 水素化ナトリウム (0 . 7 9 g 、 3 2 . 8 7 m m o l) をゆっくり添加し、溶液を室温で 3 0 分間撹拌する。(1 S , 4 R) - シス 4 - アセトキシ - 2 - シクロペンテン - 1 - オール (4 . 9 g 、 3 4 . 5 m m o l) およびトリフェニル - ホスフィン (1 . 3 6 g 、 5 . 1 7 m m o l) を、アルゴン雰囲気下でオープン乾燥したフラスコ中に入れる。乾燥脱酸素化 T H F (5 0 m l) を添加する。この溶液を、シリンジを介してアニオン溶液に添加する。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 g 、 1 . 7 3 m m o l) を添加し、混合物を 5 0 で撹拌する。反応は、2 時間後に L C M S により完了を示す。反応混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去する。残渣をメタノール (5 0 m l) 中に溶解し、得られる沈殿をろ過により取り出し、乾燥させて表題化合物を得る。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 9.10(m, 1H), 8.10(m, 1H), 7.30(d, 4H), 6.90(d, 4H), 6.55(d, 1H), 6.20(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.40(m, 1H), 5.30(d, 1H), 4.70(m, 1H), 3.70(s, 6H), 2.90(m, 1H), 1.70(m, 1H), MS (ES+) m/e 478 (MH⁺)。 20 30

【 0 1 5 2 】

炭酸 (1 S , 4 R) - 4 - (6 - { [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ } - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニルエステルエチルエステル

(1 S , 4 R) - 4 - (6 - { [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ } - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エノール (8 . 0 0 g 、 1 6 . 7 5 m m o l) を、アルゴン雰囲気下でオープン乾燥したフラスコ中に入れる。乾燥ピリジン (8 0 m l) を添加し、次いでジイソプロピルアミン (1 6 m l) を添加する。触媒量の D M A P を添加し、次いで 3 - オキシ - ベンゾトリアゾール - 1 - カルボン酸エチルエステル (6 . 9 4 g 、 3 3 . 5 0 m m o l 、 中間体の製造法を参照) を添加する。反応混合物を室温で撹拌する。反応は、1 8 時間後に T L C により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル (5 0 0 m l) と 2 M H C l (2 0 0 m l) の間に分配させる。有機層を水 (1 5 0 m l) および塩水 (1 5 0 m l) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で除去する。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン / メタノール 5 0 : 1) により精製後に、表題化合物を得る。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.80(s, 1H), 7.25(d of d, 4H), 6.85(d of d, 4H), 6.65(m, 1H), 6.50(m, 1H), 6.35(m, 1H), 6.15(m, 1H), 5.65(m, 2H), 4.25(q, 2H), 3.80(s, 6H), 3.10(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.35(t, 3H)。 40

【 0 1 5 3 】

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

炭酸 (1 S , 4 R) - 4 - (6 - { [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ } - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタ - 2 - エニルエステルエチルエステル (2 . 0 0 g 、 3 . 6 4 m m o l) 、 ジ - t - ブチル・イミノジカルボキシレート (0 . 8 7 g 、 4 . 0 0 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (0 . 1 4 g 、 0 . 5 5 m m o l) を、アルゴン雰囲気下でオープン乾燥したフラスコ中に入れる。乾燥脱酸素化 T H F (2 0 m l) を添加し、次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 2 1 g 、 0 . 1 8 m m o l) を添加し、混合物を室温で撹拌する。反応は、3 時間後に L C M S により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、イソヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1) により精製後に、表題化合物を得る。¹H nmr (C D C l ₃ , 400 MHz); 8.20(s, 1H), 7.25(d, 4H), 6.85(d, 4H), 6.60(m, 1H), 6.35(m, 1H), 6.10(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.65(m, 1H), 5.35(m, 1H), 3.80(s, 6H), 3.15(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.55(s, 18H)。

10

【 0 1 5 4 】

(1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - (6 - { [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ } - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (ジ - B o c - アミノ) - シクロペンタ - 1 , 2 - ジオール

20

[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - { 2 - クロロ - 9 - [(1 R , 4 S) - 4 - (ジ - B o c - アミノ) - シクロペンタ - 2 - エニル] - 9 H - プリン - 6 - イル } - アミン (0 . 7 5 g 、 1 . 1 1 m m o l) を、T H F (1 5 m l) 中に溶解する。N - メチルモルホリン N - オキシド (0 . 2 6 g 、 2 . 2 2 m m o l) を添加し、次いで、四酸化オスミウム (1 . 5 m l 、 水中 4 %) を添加する。反応混合物を室温で撹拌する。反応は、1 8 時間後に L C M S により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン / メタノール 5 0 : 1) による精製後に表題化合物を得る。¹H nmr (C D C l ₃ , 400 MHz); 7.75(s, 1H), 7.25(m, 4H), 6.85(m, 4H), 6.60(m, 2H), 5.70(m, 1H), 4.70(m, 2H), 4.60(m, 1H), 4.45(m, 1H), 3.80(s, 6H), 3.70(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.25(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.50(m, 1H), 1.55(s, 18H)。

30

【 0 1 5 5 】

(1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタ - 1 , 2 - ジオール・トリフルオロアセテート

(1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - (6 - { [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ } - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (ジ - B o c - アミノ) - シクロペンタ - 1 , 2 - ジオール (6 0 0 m g 、 0 . 8 4 m m o l) を、ジクロロメタン (4 m l) 中に溶解する。T F A (2 m l) を添加し、反応混合物を室温で撹拌する。反応は、1 8 時間後に L C M S により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 1 8 、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル - 0 . 1 % T F A) 表題化合物を得る。¹H nmr (M e O D , 400 MHz); 8.10(s, 1H), 4.80(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.60(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.30(m, 1H). MS (E S +) m / e 285 (M H ⁺) 。

40

【 0 1 5 6 】

N - [(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - メタン - スルホンアミド・トリフルオロアセテート

(1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタ - 1 , 2 - ジオール・トリフルオロアセテート (2 0 m g 、 3 9 μ m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (2 5 m g 、 1 9 0 μ m o l) を、乾

50

乾燥 THF (1 ml) を含むフラスコ中に入れる。塩化メシル (4.5 mg、39 μmol) を添加し、反応混合物を室温で撹拌する。反応は、3 時間後に LCMS により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute (商標) C18、水中 0 - 100 % アセトニトリル - 0.1 % TFA) により精製して、表題化合物を得る。MS (ES+) m/e 363 (MH^+)。

【0157】

実施例 2

N - [(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド・トリフル
オロアセテート

N - [(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド・トリフルオロアセテ
ート

(1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール・トリフルオロアセテート (実施例 1 製造のための中間体) (20 mg、39 μmol) およびジイソプロピルエチルアミン (25 mg、190 μmol) を、乾燥 THF (1 ml) を含むフラスコ中に入れる。塩化プロピオニル (3.6 mg、39 μmol) を添加し、反応混合物を室温で撹拌する。反応は、3 時間後に LCMS により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、表題化合物を得て、それを逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute (商標) C18、水中 0 - 100 % アセトニトリル - 0.1 % TFA) により精製し得る。 ^1H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.10 (s, 1H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.25(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.40(q, 2H), 2.10(m, 1H), 1.20(t, 3H), MS (ES+) m/e 341 (MH^+)。

【0158】

N - [(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド・トリフル
オロアセテート

精製なしに上記工程で直接得られた N - [(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド (10.6 mg、31 μmol) およびフェネチル - アミン (19 mg、150 μmol) を、0.5 - 2.5 ml マイクロ波バイアル中に入れる。ジクロロベンゼン (0.5 ml) を添加し、反応混合物を、Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer マイクロ波反応器中、240 でマイクロ波照射する。反応は、1 時間に液体クロマトグラフィー質量分析 (LCMS) により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute (商標) C18、水中 0 - 100 % アセトニトリル - 0.1 % TFA) により精製後に、表題化合物を得る。 ^1H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.05(s, 1H), 7.40 - 7.15(m, 5H), 4.70(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.70(m, 4H), 3.15(m, 1H), 2.95(m, 4H), 2.70(m, 1H), 2.20(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.20(t, 3H), MS (ES+) m/e 426 (MH^+)。

【0159】

実施例 3

N - [(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - ヘキシ - 1 - イニル - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド・トリフル
オロアセテート

N - [(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド (10.6 mg、31 μmol)、1 - ヘキシ - 1 - イニル (25.4 mg、310 μmol)、ヨウ化銅 (I) (1.5 mg、7.75 μmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I) (5.5 mg、7.75 μmol)、トリフェニルホスフィン (4.0 mg、15.

5 μmol)、ジエチルアミン (0 . 4 mL) および DMF (0 . 2 mL) を、0 . 5 - 2 . 5 mL マイクロ波バイアル中に入れる。反応混合物を、Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer マイクロ波反応器中 120 でマイクロ波照射する。反応は、1 時間後に LCMS により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute (商標) C18、水中 0 - 100 % アセトニトリル - 0 . 1 % TFA) により精製後に表題化合物を得る。MS (ES+) m/e 387 (MH⁺)。

【 0160 】

実施例 4

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

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

2 , 6 - ジクロロプリン (10 g、52 . 90 mmol)、(1 S , 4 R) - シス 4 - アセトキシ - 2 - シクロペントエン - 1 - オール (10 g、70 . 40 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (3 . 20 g、3 . 50 mmol) およびトリフェニルホスフィン支持ポリマー (3 mmol / g、11 . 60 g、35 . 00 mmol) を、アルゴン雰囲気下でオープン乾燥したフラスコ中に入れる。乾燥 THF (80 mL) を添加し、反応混合物を 5 分間静かに撹拌する。トリエチルアミン (20 mL) を添加し、反応混合物を 50 で撹拌する、反応は、1 時間後に LCMS により完了を示す。反応混合物を冷却し、ろ過し、溶媒を真空下で除去する。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン / メタノール 25 : 1) により精製後に、表題化合物を得る。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.30(s, 1H), 6.40(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.10(m, 1H), MS (ES+) m/e 271 (MH⁺)。

【 0161 】

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

(1 S , 4 R) - 4 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エノール (9 . 5 g、35 . 05 mmol) を、アルゴン雰囲気下でオープン乾燥したフラスコ中に入れる。乾燥 THF (200 mL) を添加し、次いで乾燥ピリジン (5 . 54 g、70 . 1 mmol) を添加する。クロロギ酸エチル (15 . 21 g、140 . 2 mmol) を、温度が 40 以上に上昇しないようにゆっくり添加し、反応混合物を室温で撹拌する。反応は、1 時間後に LCMS により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロロメタン (200 mL) と水 (200 mL) の間に分配させる。有機層を水 (150 mL) および塩水 (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で除去する。メタノールからの結晶化後に、表題化合物を得る。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 6.45(m, 1H), 6.25(m, 1H), 5.75(m, 1H), 5.70(m, 1H), 4.25(q, 2H), 3.20(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.35(t, 3H), MS (ES+) m/e 343 (MH⁺)。

【 0162 】

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

炭酸 (1 S , 4 R) - 4 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニルエステルエチルエステル (2 . 5 g、7 . 29 mmol)、ジ - t - ブチル・イミノジカルボキシレート (1 . 74 g、8 . 02 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (0 . 33 g、0 . 36 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0 . 29 g、1 . 09 mmol) を、アルゴン雰囲気下でオープン乾燥したフラスコ中に入れる。乾燥 THF (30 mL) を添加し、反応混合物を室温で撹拌する。反応は、3 時間後に LCMS により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル / イソヘキサン 4 : 1) により精製

10

20

30

40

50

後に、表題化合物を得る。 ^1H nmr (CDCl_3 , 400 MHz); 8.70(s, 1H), 6.20(m, 1H), 5.85(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.40(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.55(s, 18H), MS (ES+) m/e 470 (MH^+)。

【0163】

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

表題化合物を、ジ - Boc - [(1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタ - 2 - エニル] - アミンから、(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - (6 - { [ピス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ } - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (ジ - Boc - アミノ) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールを製造するために用いる方法と類似の方法を用いて製造する。 ^1H nmr (CDCl_3 , 400 MHz); 8.35(s, 1H), 4.80(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.50(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.10(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.55(m, 1H), 1.55(s, 18H), MS (ES+) m/e 504 (MH^+)。

10

【0164】

(1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール・トリフルオロアセテート

表題化合物を、(1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - (di - Boc - アミノ) - 5 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールから、実施例1の(1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール・トリフルオロアセテートを製造するために用いる方法と類似の方法を用いて製造する。MS (ES+) m/e 304 (MH^+)。

20

【0165】

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

表題化合物を、(1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール・トリフルオロアセテートおよび塩化プロピオンイルから、実施例2のN - [(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド・トリフルオロアセテートを製造するために用いる方法と類似の方法を用いて製造する。MS (ES+) m/e 360 (MH^+)。

30

【0166】

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

N - [(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド (160 mg、0.44 mmol) を、アルゴン雰囲気下でTHF (5 ml) 中に溶解する。ジイソプロピルアミン (69 mg、0.53 mmol) を添加し、次いで2, 2 - ジフェニルエチルアミン (96 mg、0.49 mmol) を添加し、反応混合物を50 で攪拌する。反応は、2時間後にLCMSにより完了を示す。溶媒を真空下で除去し、逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute (商標) C18、水中0 - 100%アセトニトリル - 0.1% TFA) により精製後に、表題化合物を得る。 ^1H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.00(s, 1H), 7.40 - 7.15(m, 10H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(m, 3H), 3.95(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.40(q, 2H), 2.10(m, 1H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 521 (MH^+)。

40

【0167】

実施例4の最終化合物を、下記の方法を用いて製造することもできる。:

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

(1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - (ジ - Boc - アミノ) - 5 - (2, 6 - ジクロロ

50

- プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (13.0 g、27.66 mmol) を、アルゴン雰囲気下で THF (250 ml) 中に溶解する。ジイソプロピルアミン (4.28 g、33.19 mmol) を添加し、次いで 2, 2 - ジフェニルエチルアミン (6.0 g、30.43 mmol) を添加し、反応混合物を 50 で攪拌する。反応は、18 時間後に LCMS により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、反応混合物をジクロロメタン (250 ml) と 0.1 M HCl (250 ml) の間に分配させる。有機層を水 (200 ml) および塩水 (200 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で除去して、表題化合物を得る。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.05(s, 1H), 7.30 - 7.10(m, 10H), 6.00(m, 1H), 5.70(m, 2H), 5.60(m, 1H), 5.20(m, 1H), 4.30(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.40(s, 18H), MS (ES+) m/e 631 (MH⁺)。 10

【0168】

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (ジ - Boc - アミノ) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

表題化合物を、製造法 11 の方法と同様の方法を用いて {2 - クロロ - 9 - [(1R, 4S) - 4 - (ジ - Boc - アミノ) - シクロペンタ - 2 - エニル] - 9H - プリン - 6 - イル} - (2, 2 - ジフェニル - エチル) - アミンから製造する。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.05(s, 1H), 7.35 - 7.15(m, 10H), 4.70 - 4.55(m, 4H), 4.50(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.20(m, 2H), 2.55(m, 1H), 2.45(m, 1H), 1.60(s, 18H)。 20

【0169】

(1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール・トリフルオロアセテート

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (ジ - Boc - アミノ) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (10.3 g、15.50 mmol) を、ジクロロメタン (50 ml) 中に溶解する。TFA (25 ml) を添加し、反応混合物を室温で攪拌する。反応は、2 時間後に LCMS により完了を示す。溶媒を真空下で除去して表題化合物を得る。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.90(s, 1H), 7.30 - 7.10(m, 10H), 4.65(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.40(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.50(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.15(m, 1H), MS (ES+) m/e 465 (MH⁺)。 30

【0170】

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

(1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール・トリフルオロアセテート (9.50 g、16.42 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (6.36 g、49.27 mmol) を、乾燥 THF (150 ml) を含むフラスコの中に入れる。塩化プロピオンル (1.52 g、16.42 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で攪拌する。反応は、1 時間後に LCMS により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロロメタン (250 ml) と水 (250 ml) の間に分配させる。有機層を水 (200 ml) および塩水 (200 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で除去する。固体を 1, 2 - ジクロロエタンから再結晶して、表題化合物を得る。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.00(s, 1H), 7.40 - 7.15(m, 10H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(m, 3H), 3.95(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.40(q, 2H), 2.10(m, 1H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 521 (MH⁺)。 40

【0171】

実施例 5

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 4 の最終化合物) を、実施例 2 の化合物を製造するために用いた方法と類似の方法を用いてシクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミンと反応させる。MS (ES +) m / e 599 (MH ⁺) 。

【 0 1 7 2 】

遊離塩基を下記の通りに形成する：N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (300 mg 、 0 . 50 mmol) を、DOWEX (登録商標) 50 WX 2 - 200 イオン交換樹脂 (予め水で洗浄した) 上に充填する。該樹脂を、pH が中性になるまで水で溶出し、次いでメタノール：アンモニア (比重 0 . 880) (1 : 1) で溶出して、遊離塩基を得る。¹H nmr (MeOD , 400 MHz) ; 7.65(s, 1H), 7.40 - 7.20(m, 10H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 2H), 4.20(m, 3H), 4.05(m, 1H), 3.70(m, 1H), 2.70(m, 2H), 2.30(q, 2H), 2.20(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.95(m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 599 (MH⁺)。 10

【 0 1 7 3 】

実施例 6

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

表題化合物を、実施例 3 の化合物を製造するために用いた方法と類似の方法を用いて N - [(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミドから製造する。 20

【 0 1 7 4 】

実施例 7

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

この化合物を、実施例 5 の化合物を製造するために用いた方法と類似の方法においてヒスタミンを用いて、N - [(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミドから製造する。 30

【 0 1 7 5 】

実施例 8

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

表題化合物を、実施例 5 の化合物を製造するために用いた方法と類似の方法において N - (アミノエチル) ピペリジンを用いて製造する。 40

【 0 1 7 6 】

実施例 9

N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - 50

エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド (の実施例 4 化合物) (20 mg、38 μ mol) および 2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミン (24 mg、190 μ mol) を、0.5 - 2.5 ml マイクロ波バイアル中に入れる。ジクロロベンゼン (0.5 ml) を添加し、反応混合物を、Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer マイクロ波反応器中 200 でマイクロ波照射を用いて加熱する。反応は、2 時間後に LCMS により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute (商標) C18、水中 0 - 100% アセトニトリル - 0.1% TFA) により精製後に、表題化合物を得る。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); δ 1.80(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.40 - 7.20(m, 11H), 4.75(m, 2H), 4.50(m, 2H), 4.30(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.75(m, 2H), 3.10(m, 3H), 2.70(m, 1H), 2.25(q, 2H), 1.95(m, 1H), 1.30(m, 4H), 1.15(t, 3H), MS (ES+) m/e 610 (MH⁺)。 10

【0177】

実施例 10

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

この化合物を、実施例 21 の方法と類似の方法を用いて N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド (実施例 4 の化合物) および 2 - (1 - エチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンから製造する。MS (ES+) m/e 624 (MH⁺)。 20

【0178】

実施例 11

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

この化合物を、所望の塩のために、実施例 9 の方法と類似の方法を用いて N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド (実施例 4 の化合物) および 2 - (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンから製造する。MS (ES+) m/e 638 (MH⁺)。 30

【0179】

実施例 12 および 13

シクロプロパンカルボン酸 {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - アミドおよび N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - ブチルアミドを、塩化プロピオニルを適当なアシル化剤に置き換えて、実施例 4 の方法と類似の方法を用いて製造する。 40

【0180】

実施例 14

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

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

表題化合物を、ジ - Boc - [(1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニル] - アミン (実施例 4 の化合物を製造するための別の中間体) の方法と類似の方法を用いて、炭酸 (1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ 50

- プリン - 9 - イル) - シクロペンタ - 2 - エニルエステルエチルエステル (実施例 4 の化合物を製造するための中間体) およびプロピオニル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (中間体の製造を参照) から製造する。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.70(s, 1H), 6.15(m, 1H), 5.85(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.60(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.75(q, 2H), 2.10(m, 1H), 1.55(s, 9H), 1.15(t, 3H), MS (ES+) m/e 426 (MH⁺)。

【 0 1 8 1 】

{ (1 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタ - 2 - エニル } - プロピオニル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

[(1 S , 4 R) - 4 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタ - 2 - エニル] - プロピオニル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (7 0 0 m g 、 1 . 6 4 m m o l) を、アルゴン雰囲気下で T H F (1 5 m l) 中に溶解する。3 - ペンチル - アミン (3 1 5 m g 、 3 . 6 1 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 0 で攪拌する。反応は、18 時間後に L C M S により完了を示す。反応混合物をジクロロメタン (5 0 m l) と 0 . 1 M H C l (5 0 m l) の間に分配させる。有機層を水 (2 0 m l) および塩水 (2 0 m l) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で除去して、表題化合物を得る。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.10(s, 1H), 6.00(m, 1H), 5.70(m, 1H), 5.60(m, 2H), 5.45(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.65(m, 3H), 1.95(m, 1H), 1.60(m, 3H), 1.45(s, 9H), 1.10(m, 4H), 0.85(t, 6H), MS (ES+) m/e 477 (MH⁺)。

10

20

【 0 1 8 2 】

{ (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオニル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

表題化合物を、(1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - (6 - { [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ } - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (ジ - B o c - アミノ) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (実施例 1 参照) の方法と類似の方法を用いて { (1 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタ - 2 - エニル } - プロピオニル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルから製造する。逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 1 8 、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル - 0 . 1 % T F A) により精製する。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.10(s, 1H), 4.80(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.20(m, 1H), 2.85(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.70(m, 2H), 1.65(s, 9H), 1.60(m, 2H), 1.15(t, 3H), 0.95(t, 6H)。

30

【 0 1 8 3 】

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

{ (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオニル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (3 0 0 m g 、 0 . 5 9 m m o l) を、ジクロロメタン (5 m l) 中に溶解する。T F A (2 m l) を添加し、反応混合物を室温で攪拌する。反応は、1 時間後に L C M S により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロロメタン (5 0 m l) と飽和 N a H C O₃ (5 0 m l) の間に分配する。有機層を水 (2 0 m l) および塩水 (2 0 m l) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で除去して、表題化合物を得る。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.05(s, 1H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.20(m, 2H), 4.00(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.40(q, 2H), 2.10(m, 1H), 1.70(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.20(t, 3H), 0.95(t, 6H), MS (ES+) m/e 411 (MH⁺)。

40

【 0 1 8 4 】

実施例 1 5

50

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - hex - 1 - y n y l - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド

この化合物を、実施例 3 の方法と類似の方法を用いて、{ (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオニル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルから製造する。

【 0 1 8 5 】

実施例 1 6

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

実施例 4 の N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (4 6 . 8 m g 、 9 0 μ m o l) 、 L - フェニルアラニノール (2 7 1 m g 、 1 . 8 0 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (6 . 7 5 m g 、 4 5 μ m o l) を、 0 . 5 - 2 . 5 m l マイクロ波バイアル中に入れる。アセトニトリル (0 . 2 5 m l) および N M P (0 . 2 5 m l) を添加し、反応混合物を、Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer マイクロ波反応器中 2 0 0 でマイクロ波照射を用いて加熱する。反応は、1 時間後に L C M S により完了を示す。逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 1 8 、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル - 0 . 1 % T F A) により精製後に、表題化合物を得る。M S (E S +) m / e 6 3 6 (M H +) 。

【 0 1 8 6 】

実施例 1 7

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロ - ペンチル } - プロピオンアミド (実施例 1 4 の化合物) を、実施例 9 の方法と類似の方法を用いて 1 - (2 - アミノエチル) - ピペリジンと反応させて、表題化合物を得る。M S (E S +) m / e 5 0 3 (M H +) 。

【 0 1 8 7 】

実施例 1 8

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロ - ペンチル } - プロピオンアミド (実施例 1 4 の化合物) を、実施例 9 の方法と類似の方法を用いて 2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンと反応させて、表題化合物を得る。M S (E S +) m / e 5 1 4 (M H +) 。

【 0 1 8 8 】

実施例 1 9

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - (1 - イソプロピルチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 1 4 の化合物) を、実施例 9 の方法と類似の方法を用いて 2 - (1 - イソ

10

20

30

40

50

プロピルエチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンと反応させて、表題化合物を得る。MS (ES+) m/e 528 (MH⁺)。

【0189】

実施例 20

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

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 14 の化合物) を、実施例 9 の方法と類似の方法を用いてトランス - 1 , 4 - ジアミノシクロヘキサンと反応させて表題化合物を得る。MS (ES+) m/e 489 (MH⁺)。

【0190】

実施例 21

N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - アミノ - 2 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - イソブチルアミド

N - [(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - イソブチルアミド

(1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール・トリフルオロアセテート (実施例 1 の化合物を製造するための中間体) を、実施例 1 の方法と類似の方法を用いて塩化イソプロピオニルと反応させて、表題化合物を得る。MS (ES+) m/e 355 (MH⁺)。

【0191】

N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - アミノ - 2 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - イソブチルアミド

N - [(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - アミドを、実施例 9 の方法と類似の方法を用いて 2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンと反応させて、表題化合物を得る。MS (ES+) m/e 458 (MH⁺)。

【0192】

実施例 22

シクロプロパンカルボン酸 ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - アミド・トリフルオロアセテート

(2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) - (2 , 2 - ジフェニル - エチル) - アミン

2 , 6 - ジクロロプリン (20 . 00 g 、 106 mmol) を、アルゴン雰囲気下で THF (250 ml) 中に溶解する。ジイソプロピルアミン (16 . 38 g 、 127 mmol) を添加し、次いで 2 , 2 - ジフェニルエチルアミン (25 . 00 g 、 127 mmol) を添加し、反応混合物を 50 で攪拌する。反応は、6 時間後に LCMS により完了を示す。50 % の溶媒を真空下で除去し、MeOH に置き換える。得られる沈殿をろ過により取り出し、乾燥させて表題化合物を得る。¹H nmr (d₆ - DMSO, 400 MHz); 8.05(br s, 1 H), 7.35 - 7.10(m, 10H), 4.55(m, 1H), 4.10(m, 2H), MS (ES+) m/e 350 (MH⁺)。

【0193】

(1 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペント - 2 - エノール

(2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) - (2 , 2 - ジフェニル - エチル) - アミン (12 . 92 g 、 36 . 97 mmol) を、アルゴン雰囲気下でオープン乾燥したフラス

10

20

30

40

50

コ中に入れた。乾燥脱酸素化THF(100ml)および乾燥DMSO(2ml)を添加し、懸濁液を氷浴上で冷却する。その後、水素化ナトリウム95%(0.89g、36.97mmol)をゆっくり添加し、溶液を室温で30分間攪拌する。(1S, 4R)-シス4-アセトキシ-2-シクロペンテン-1-オール(5.00g、35.20mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.38g、5.28mmol)を、アルゴン雰囲気化でオープン乾燥したフラスコ中に入れる。乾燥脱酸素化THF(50ml)を添加する。この溶液をアニオン溶液に添加する。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.03g、1.76mmol)を添加し、反応混合物を50℃で攪拌する。反応は、3時間後にLCMSにより完了を示す。反応混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去する。残渣をジクロロメタン(50ml)中に溶解し、激しく攪拌しながらジエチルエーテル(300ml)中に注ぐ。沈殿をろ過し、ろ液を取り出し、溶媒を真空下で蒸発させて、表題化合物を得る。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.65(m, 1H), 7.35-7.15(m, 10H), 6.35(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.50(m, 1H), 5.25(d, 1H), 4.85(t, 1H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.15(d, 1H), MS (ES+) m/e 432 (MH⁺)。 10

【0194】

炭酸(1S, 4R)-4-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペント-2-エニルエステルエチルエステル

(1S, 4R)-4-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペント-2-エノール(3.00g、6.95mmol)を、アルゴン雰囲気下でオープン乾燥したフラスコ中に入れる。乾燥THF(100ml)を添加し、次いで乾燥ピリジン(1.10g、13.90mmol)を添加する。クロロギ酸エチル(3.02g、27.80mmol)をゆっくり添加し、反応混合物を室温で攪拌する。反応は、4時間後にTLCにより完了を示す。溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロロメタン(200ml)と10%クエン酸(200ml)の間に分配させる。有機層を水(150ml)および塩水(150ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で除去する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、イソヘキサン/酢酸エチル2:1)により精製後に、表題化合物を得る。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.70(br s, 1H), 7.35-7.15(m, 10H), 6.35(m, 1H), 6.15(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.65(m, 2H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 4.20(q, 2H), 3.10(m, 1H), 1.95(d, 1H), 1.30(t, 3H), MS (ES+) m/e 504 (MH⁺)。 20 30

【0195】

9-((1R, 4S)-4-(ビス-(tert-ブチルオキシカルボニル))-アミノ-シクロペント-2-エニル)-2-クロロ-9H-プリン-6-イル]- (2,2-ジフェニル-エチル)-アミン

炭酸(1S, 4R)-4-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペント-2-エニルエステルエチルエステル(3.2g、6.3mmol)、ジ-tert-ブチル・イミノ-ジカルボキシレート(1.5g、7.0mmol)およびトリフェニルホスフィン(250mg、0.95mmol)を、アルゴン雰囲気下で脱気THF(30ml)中に溶解する。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(291mg、0.32mmol)を添加し、混合物を40℃で1.5時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させる。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、酢酸エチル:イソヘキサン(容量で0:100)から徐々に酢酸エチル:イソヘキサン(容量で20:80)への勾配システムで溶出して、表題化合物を得る。LCMS(電気スプレー): m/z [MH⁺] 631.32。 40

【0196】

(1S, 2R, 3S, 5R)-3-(ビス-(tert-ブチルオキシカルボニル))-アミノ-5-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペンタン-1,2-ジオール

THF(60ml)中、9-((1R, 4S)-4-(ビス-(tert-ブチルオキ 50

シカルボニル) - アミノ - シクロペント - 2 - エニル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル] - (2 , 2 - ジフェニル - エチル) - アミン (2 . 9 g、4 . 6 mmol) の溶液を、4 - メチルモルホリン N - オキシド (1 . 1 g、9 . 3 mmol) および四酸化オスミウム (水中 4 % 溶液) (6 ml) で処理し、混合物を室温で 48 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、メタノール : ジクロロメタン (容量で 0 : 100) から徐々にメタノール : ジクロロメタン (容量で 4 : 96) への勾配システムで溶出して、表題化合物を得る。LCMS (電気スプレー) : m/z [MH⁺] 665 . 34。

【 0197 】

塩酸 (1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール

(1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - (ビス - (tert - ブチルオキシカルボニル)) - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (1 . 9 g、2 . 9 mmol) を、塩化水素溶液 (1 , 4 - ジオキサン中 4 M) (13 ml、51 . 2 mmol) 中に溶解し、混合物を室温で 1 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を逆相クロマトグラフィーにより精製して、アセトニトリル (0 . 1 % HCl) : 水 (0 . 1 % HCl) (容量で 0 : 100) から除去にアセトニトリル (0 . 1 % HCl) : 水 (0 . 1 % HCl) (容量で 100 : 0) への勾配システムで溶出して、表題化合物を得る。LCMS (電気スプレー) : m/z [MH⁺] 465 . 20。

【 0198 】

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

乾燥 THF (2 . 5 ml) 中、塩酸 (1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (200 mg、0 . 4 mmol) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 35 ml、2 mmol) およびシクロプロパンカルボン酸塩化物 (0 . 036 ml、0 . 4 mmol) で処理し、混合物を室温で 48 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を逆相クロマトグラフィーにより精製して、アセトニトリル (0 . 1 % TFA) : 水 (0 . 1 % TFA) (容量で 0 : 100) から徐々にアセトニトリル (0 . 1 % TFA) : 水 (0 . 1 % TFA) (容量で 100 : 0) への勾配システムで溶出して、表題化合物を得る。LCMS (電気スプレー) : m/z [MH⁺] 533 . 25。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.00(s, 1H), 7.40 - 7.25(m, 8H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(m, 2H), 4.00(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.85(m, 1H), 0.95 - 0.80(m, 4H)。

【 0199 】

シクロプロパンカルボン酸 ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - アミド・トリフルオロアセテート

NMP : アセトニトリル (1 : 1) (0 . 5 ml) 中、シクロプロパンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド (20 mg、0 . 04 mmol) の溶液を、2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミン (30 mg、0 . 2 mmol) およびヨウ化ナトリウム (6 mg、0 . 04 mmol) で処理し、混合物を Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer マイクロ波反応器中 200 で 30 分間加熱する。反応混合物を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、アセトニトリル (0 . 1 % TFA) : 水 (0 . 1 % TFA) (容量で 0 : 100) から徐々にアセトニトリル (0 . 1 % TFA) : 水 (0 . 1 % TFA) (容量

10

20

30

40

50

で 100 : 0) への勾配システムで溶出して、表題化合物を得る。LCMS (電気スプレー) : m/z [MH⁺] 650.22。

【0200】

実施例 23

シクロブタンカルボン酸 { (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - { 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - アミド・トリフルオロアセテート

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

乾燥 THF (1 ml) 中、塩酸 (1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (実施例 22 を製造するための中間体) (100 mg、0.2 mmol) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 ml、1 mmol) およびシクロブタンカルボン酸塩化物 (0.023 ml、0.2 mmol) で処理し、混合物を室温で 48 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。残渣を逆相クロマトグラフィーにより精製し、アセトニトリル (0.1% TFA) : 水 (0.1% TFA) (容量で 0 : 100 : 0) から徐々にアセトニトリル (0.1% TFA) : 水 (0.1% TFA) (容量で 100 : 0) への勾配システムで溶出して、表題化合物 (51 mg) を得る。LCMS (電気スプレー) : m/z [MH⁺] 547.26。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.00(s, 1H), 7.40 - 7.25(m, 8H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 4.70(m, 1H), 4.50(m, 2H), 4.20(m, 2H), 3.95(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.30(m, 2H), 2.20(m, 2H), 2.05(m, 2H), 1.90(m, 1H)。

【0201】

シクロブタンカルボン酸 { (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - { 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - アミド・トリフルオロアセテート

表題化合物を、実施例 22 の化合物を製造するために用いた方法と類似の方法を用いて、シクロブタンカルボン酸 { (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル } - アミド、2 - (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミン (中間体の製造法を参照) (30 mg、0.2 mmol) およびヨウ化ナトリウム (6 mg、0.04 mmol) を用いて製造する。LCMS (電気スプレー) : m/z [MH⁺] 664.44。

【0202】

実施例 24

N - { (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - { 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - ブチルアミド・トリフルオロアセテート

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

表題化合物を、シクロブタンカルボン酸 { (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミドと同様の方法により、塩酸 (1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (実施例 22 の化合物を製造するための中間体) および塩化ブチリルから製造して、表題化合物を得る (48 mg)。LC

MS (電気スプレー) : m/z [MH⁺] 535.26. ¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.00 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 8H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.00 (m, 3H)。

【0203】

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - ブチルアミド・トリフルオロアセテート

表題化合物を、実施例 22 の化合物を製造するために用いる方法と類似の方法を用いて、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - ブチルアミド、2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミン (中間体の製造を参照) (30 mg、0.2 mmol) およびヨウ化ナトリウム (6 mg、0.04 mmol) を用いて製造する。LCMS (電気スプレー) : m/z [MH⁺] 652.44。

10

【0204】

実施例 25

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - イソブチルアミド・トリフルオロアセテート

20

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

表題化合物を、塩酸 (1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (実施例 22 の化合物を製造するための中間体) および塩化イソブチリルから、シクロブタンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロ - ペンチル } - アミドと同様の方法により製造して、表題化合物を得る。LCMS (電気スプレー) : m/z [MH⁺] 535.26. ¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.00 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 8H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.20 (m, 6H)。

30

【0205】

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - イソブチルアミド・トリフルオロアセテート

表題化合物を、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - イソブチルアミド、2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミン (中間体の製造を参照) (30 mg、0.2 mmol) およびヨウ化ナトリウム (6 mg、0.04 mmol) を用いて、実施例 22 の化合物の製造のために用いる方法と類似の方法を用いて製造する。LCMS (電気スプレー) : m/z [MH⁺] 652.44。

40

【0206】

実施例 26

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - イソブチルアミド・トリフルオロアセテート

50

プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 2 - フェニル - アセト
アミド・トリフルオロアセテート

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エ
チルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - 2 - フ
ェニル - アセトアミド

乾燥 THF (1 m l) 中、塩酸 (1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - [2 -
クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペン
タン - 1 , 2 - ジオール (実施例 22 の化合物の製造のための中間体) (100 m g 、 0
・ 2 m m o l) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 17 m l 、 1 m m o l) お
よび塩化フェニルアセチル (0 . 026 m l 、 0 . 2 m m o l) で処理し、混合物を室温
で 18 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (2 m l) 中に溶解
し、希塩酸 (2 m l) で洗浄する。有機相を分け、減圧下で蒸発させて、表題化合物を得
る (114 m g) 。 LCMS (電気スプレー) : m / z [MH ⁺] 583 . 27。

【 0207 】

N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ)
- 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] -
プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 2 - フェニル - アセト
アミド・トリフルオロアセテート

表題化合物を、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2
- ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペ
ンチル } - 2 - フェニル - アセトアミド、2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール
- 4 - イル) - エチルアミン (中間体の製造を参照) (30 m g 、 0 . 2 m m o l) およ
びヨウ化ナトリウム (6 m g 、 0 . 04 m m o l) を用いて、実施例 22 の化合物を製造
するために用いた類似の方法を用いて製造する。LCMS (電気スプレー) : m / z [M
H ⁺] 700 . 45。

【 0208 】

実施例 27

シクロブタンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニ
ル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 -
イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド・トリフルオロアセテート

表題化合物を、シクロブタンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - ク
ロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒ
ドロキシシクロペンチル } - アミド (実施例 23 を製造するための中間体) 、 1 - (2 -
アミノエチル) ピペリジン (0 . 057 m l 、 0 . 4 m m o l) およびヨウ化ナトリウム
(6 m g 、 0 . 04 m m o l) を用いて、実施例 22 の化合物を製造するために用いる方
法と類似の方法を用いて製造する。LCMS (電気スプレー) : m / z [MH ⁺] 639
・ 45。

【 0209 】

実施例 28

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ)
- 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジ
ヒドロキシ - シクロペンチル } - ブチルアミド・トリフルオロアセテート

表題化合物を、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2
- ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペ
ンチル } - ブチルアミド (実施例 24 を製造するための中間体) 、 1 - (2 - アミノエチ
ル) - ピペリジン (0 . 057 m l 、 0 . 4 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (6 m g
、 0 . 04 m m o l) を用いて、実施例 22 の化合物を製造するために用いた方法と類似
の方法を用いて製造する。LCMS (電気スプレー) : m / z [MH ⁺] 627 . 44。

【 0210 】

実施例 29

10

20

30

40

50

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - イソブチルアミド・トリフルオロアセテート

表題化合物を、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - イソブチルアミド (実施例 2 5 を製造するための中間体)、1 - (2 - アミノエチル) - ピペリジン (0 . 0 5 7 m l、0 . 4 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (6 m g、0 . 0 4 m m o l) を用いて、実施例 2 2 の化合物を製造するために用いた方法と類似の方法を用いて製造する。LCMS (電気スプレー) : m / z [M H ⁺] 6 2 7 . 4 4。

【 0 2 1 1 】

実施例 3 0

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - 2 - フェニル - アセトアミド・トリフルオロアセテート

表題化合物を、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - 2 - フェニル - アセトアミド (実施例 2 6 の中間体)、1 - (2 - アミノエチル) - ピペリジン (0 . 0 5 7 m l、0 . 4 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (6 m g、0 . 0 4 m m o l) を用いて、実施例 2 2 の化合物を製造するために用いた方法と類似の方法を用いて製造する。LCMS (電気スプレー) : m / z [M H ⁺] 6 7 5 . 4 7。

【 0 2 1 2 】

実施例 3 1

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - N ' - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - オキサラミド

イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド

表題化合物を、塩酸 (1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (実施例 2 2 の化合物を製造するための中間体) およびイソオキサゾール - 5 - カルボニル塩化物から、シクロブタンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミドの方法と同様の方法により製造して、表題化合物を得る。LCMS (電気スプレー) : m / z [M H ⁺] 5 6 0 . 2 8。

【 0 2 1 3 】

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - N ' - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - オキサラミド

表題化合物を、イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド、1 - (2 - アミノエチル) - ピペリジン (5 1 m g、0 . 4 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (6 m g、0 . 0 4 m m o l) を用いて、実施例 2 2 の化合物を製造するために用いた方法と類似の方法を用いて製造する。LCMS (電気スプレー) : m / z [M H ⁺] 7 3 9 . 5 5。

【 0 2 1 4 】

実施例 3 2

10

20

30

40

50

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

表題化合物を、シクロプロパンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド (実施例 2 2 を製造するための中間体)、(R) - ピロリジン - 3 - イルアミン (3 4 m g、0 . 4 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (6 m g、0 . 0 4 m m o l) を用いて、実施例 2 2 の化合物を製造するために用いた類似の方法を用いて製造して、2 個の位置異性体の混合物を得て、それを逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 1 8、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル - 0 . 1 % T F A) により精製して、主にシクロプロパンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミドである生成物を得る。L C M S (電気スプレー) : m / z [M H ⁺] 5 8 3 . 4 2。

【 0 2 1 5 】

実施例 3 3

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

表題化合物を、シクロブタンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド (実施例 2 3 を製造するための中間体)、(R) - ピロリジン - 3 - イルアミン (3 4 m g、0 . 4 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (6 m g、0 . 0 4 m m o l) を用いて、実施例 2 2 の化合物を製造するために用いた方法と類似の方法を用いて製造して、2 個の位置異性体の混合物を得て、それを逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 1 8、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル - 0 . 1 % T F A) により精製して、主にシクロブタンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミドである生成物を得る。L C M S (電気スプレー) : m / z [M H ⁺] 5 9 7 . 4 5。

【 0 2 1 6 】

実施例 3 4

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

表題化合物を、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - 2 - フェニル - アセトアミド (実施例 2 6 を製造するための中間体)、(R) - ピロリジン - 3 - イルアミン (3 4 m g、0 . 4 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (6 m g、0 . 0 4 m m o l) を用いて、実施例 2 2 の化合物を製造するために用いた方法と類似の方法を用いて製造して、2 個の位置異性体の混合物を得て、それを逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 1 8、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル - 0 . 1 % T F A) により精製して、主に N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - 2 - フェニル - アセトアミドである生成物を得る。L C M S (電気スプレー) : m / z [M H ⁺] 6 3 3 . 4 6。

【 0 2 1 7 】

10

20

30

40

50

実施例 3 5

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

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

乾燥 THF (1 m l) 中、塩酸 (1 S , 2 R , 3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (実施例 2 2 の化合物を製造するための中間体) (1 0 0 m g 、 0 . 2 m m o l) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 7 m l 、 1 m m o l) および 3 - フェニル - プロピオン塩化物 (0 . 0 3 m l 、 0 . 2 m m o l) で処理し、混合物を室温で 1 8 時間撹拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (2 m l) 中に溶解し、希塩酸 (2 m l) で洗浄する。有機層を分け、減圧下で蒸発させて、表題化合物を得る。LCMS (電気スプレー) : m / z [M H ⁺] 5 9 7 . 3 2 。

【 0 2 1 8 】

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

表題化合物を、実施例 2 2 の化合物を製造するために用いた方法と同様の方法を用いて、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - 3 - フェニル - プロピオンアミド、(R) - ピロリジン - 3 - イルアミン (3 4 m g 、 0 . 4 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (6 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を用いて製造して、2 個の位置異性体の混合物を得て、それを逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 1 8 、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル - 0 . 1 % T F A) により精製して、主に N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - 2 - フェニル - アセトアミドである生成物を得る。LCMS (電気スプレー) : m / z [M H ⁺] 6 4 7 . 4 7 。

【 0 2 1 9 】

実施例 3 6 a および 3 6 b

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

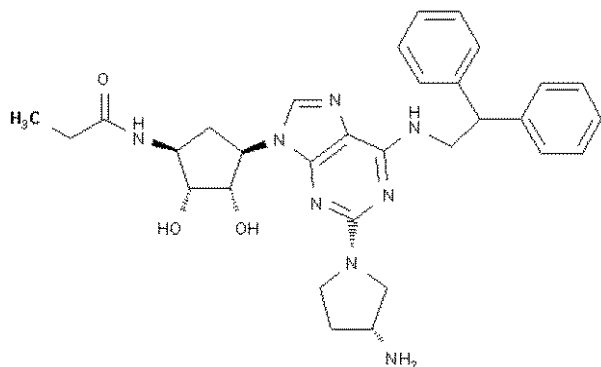
N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イル - アミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド

10

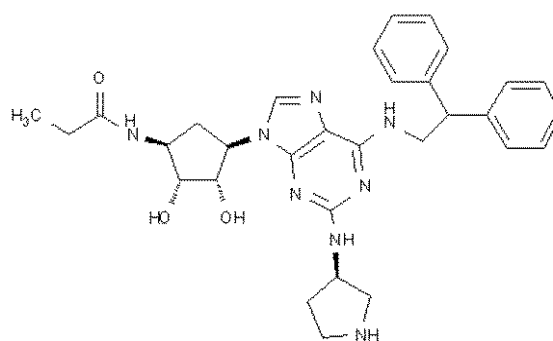
20

30

【化 4 9】



実施例 36a



実施例 36b

10

これらの化合物を、実施例 22 の化合物を製造するために用いた類似の方法を用いて、
 N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エ
 チルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピ
 オンアミド (実施例 16 を製造するための中間体) 、 (R) - ピロリジン - 3 - イルアミ
 ン (34 mg 、 0.4 mmol) およびヨウ化ナトリウム (6 mg 、 0.04 mmol)
 を用いて製造し、2 個の位置異性体の混合物、すなわち N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R
) - 4 - [2 - ((1 S , 3 R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2
 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペ
 ンチル } - プロピオンアミド (実施例 36 a) および N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R)
 - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 -
 イル - アミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロ
 ピオンアミド (実施例 36 b) を得て、それを逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l
 u t e (商標) C 18 、水中 0 - 100 % アセトニトリル - 0.1 % T F A) により精製
 して、主に N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロ
 リジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル]
 - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミドである生成物を得る。L
 C M S (電気スプレー) : m / z [M H ⁺] 571.41。

20

30

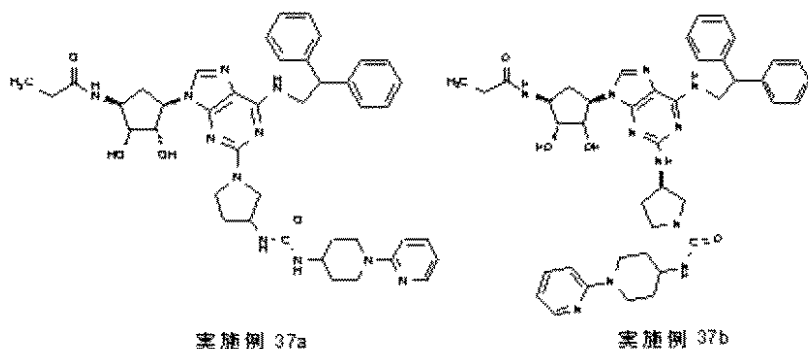
【 0 2 2 0 】

実施例 37 a および 37 b

N - [(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ)
- 2 - { (1 S , 3 R) - 3 - [3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2
'] ピピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - ピロリジン - 1 - イル } - プリン - 9 - イ
ル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド、および
(R) - 3 - [9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピ
オニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H -
プリン - 2 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒド
ロ - 2 H - [1 , 2 '] ピピリジニル - 4 - イル) - アミド

40

【化 5 0】



10

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (3 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を、トルエン (2 m l) および ⁱPrOH (1 m l) 中に溶解する。N - [1 - (2 - ピリジニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド (国際特許出願 W O 0 1 / 9 4 3 6 8 に記載の方法を用いて製造) (1 2 m g 、 0 . 0 4 4 m m o l) を、ジクロロメタン溶液として添加する。反応混合物を室温で撹拌する。反応は、24 時間後に LCMS により完了を示す。溶媒を真空下で除去する。表題化合物は、2 個の位置異性体の混合物、すなわち N - [(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - { (1 S , 3 R) - 3 - [3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ピピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - ピロリジン - 1 - イル } - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオンアミド (実施例 3 7 a) および (R) - 3 - [9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ピピリジニル - 4 - イル) - アミド (実施例 3 7 b) として存在し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Isolute (商標) C 1 8 、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル) により分離する。LCMS (電気スプレー) : m / z [M H ⁺] 5 9 6 . 4 2 。

20

30

【 0 2 2 1 】

実施例 3 7 a および 3 7 b の化合物の構造は、NMR 分光学における二次同位体効果を用いて与えられる。同位体効果は、NMR 分光学 (B. A. Bernheim and H. Batiz - Hernandez, Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 3, 63 - 85 [1967]) に詳しく記載されている。一次同位体効果は、広く研究されているが (L. J. Altman et al. J. Am. Chem. Soc. 100, 8264 - 8266 [1978]) 、重要な構造的情報を与えているのは二次同位体シフトである。これらの二次同位体効果は、S I M P L E (Secondary Isotope Multiplets of Partially Labelled Entities) として公知の技術である、部分的に重水素化された化合物の ¹H または X - 核 (通常 ¹³C) NMR スペクトルにおいて観察される。分子中交換可能なプロトンの部分的重水素化は、ゆっくりとした交換条件下で測定した異なるアイソトポマーの直接的観察を可能とし、共鳴線分離は、二次同位体シフトを誘導する重水素に貢献する二重結合および三重結合同位体効果に関して分析を可能にする。例えば、単一炭素原子からのシグナルは、¹H : ²H 比によって定量的に変化する強度比を有する一連の多重項 (multiplet) として観察される。二重および三重結合効果の大きさは、炭素の配列により変わり、また、これらの交換可能基の置換および水素結合により変わる。これらのシグナル多重形成および同位体効果の大きさを明確な指定に用い、実施例 3 7 a および実施例 3 7 b の構造を確認する。

40

【 0 2 2 2 】

2 個の分子のプロトンおよび炭素スペクトルを、推定構造を基に標準的 1 - および 2 -

50

D 技術により決める。2 個のカルボニル尿素は、実施例 3 7 a において 1 5 7 . 3 8 p p m および実施例 3 7 b において 1 5 6 . 3 4 p p m のシフトをそれぞれ有する。カルボニル部分は両方とも 2 個の窒素原子に結合するが、重要な相違は、実施例 3 7 a は 2 個の N H 基に結合し、等価な実施例 3 7 b のカルボニルは、1 個の N H 基およびプロリン環の完全に置換した窒素に結合することである。

【 0 2 2 3 】

2 個のサンプルへの重水の慎重な滴定により、約 5 0 : 5 0 比の、交換可能部分のプロトン化および重水素化をもたらす。滴定を、1 μ l の D₂ O のアリコートにお添加により交換可能プロトンの積分値を測定する ¹ H N M R 法によりモニターする。次いで、高分割 ¹ ³ C スペクトルを、両サンプルで行う。実施例 3 7 a の結合カルボニルは、三重構造を示し、それは、弱い 2 個の結合を有する 2 個の部分的重水素化基の存在のみを原因とし得る (N H C O N H , [N D C O N H / N D C O N H] および N D C O N D 炭素共鳴からなる三重項)。しかしながら、実施例 3 7 b の等価の炭素は、二重構造からなり、この結合カルボニルが、1 個の N H 基のみに結合することが確認され、故に、その構造が確認される。

10

【 0 2 2 4 】

実施例 3 8

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2] ピピリジニル - 4 - イル) ウレイド] - エチル } - アミド
6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

20

塩酸 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (国際特許出願 W O 2 0 0 1 / 9 4 3 6 8 に記載の方法を用いて製造) (3 5 g 、 8 5 . 3 m m o l) を、アルゴン雰囲気下でフラスコに入れる。乾燥 C H C l₃ (3 0 0 m l) および N , O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (6 1 m l) を添加し、反応混合物を 1 時間還流する。反応混合物を冷却し、揮発性ガスを真空下で除去する。得られる油状物に、M e O H (3 0 0 m l) を添加する。得られる白色固体をろ過し、M e O H (2 x 2 0 0 m l) で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、表題化合物を得る。¹ H N M R (D M S O , 4 0 0 M H z) 。

30

【 0 2 2 5 】

6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - ((1 R , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - シクロペント - 2 - エニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (5 g 、 1 3 . 4 m m o l) に、アルゴン雰囲気下で、乾燥脱酸素化テトラヒドロフラン (1 0 0 m l) および乾燥ジメチルスルホキシド (2 m l) を添加する。次いで、水素化ナトリウム 9 5 % (0 . 3 2 g 、 1 3 . 4 m m o l) を添加し、溶液を 4 0 で攪拌する。乾燥脱酸素化テトラヒドロフラン (2 0 m l) 中、(1 S , 4 R) - シス 4 - アセトキシ - 2 - シクロペンテン - 1 - オール (1 . 8 9 g 、 1 3 . 4 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (0 . 5 3 g 、 2 . 0 m m o l) を別々に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 6 9 g 、 0 . 6 7 m m o l) に添加し、混合物を室温で 1 0 分間攪拌する。この溶液をシリンジを介してアニオン溶液に添加し、その後得られる混合物を 8 0 で攪拌する。反応は、2 時間後に L C M S により完了を示す。反応混合物を冷却し、メタノールを添加し、固体をろ過する。ろ液を真空下で濃縮して、表題化合物を、ジクロロメタン / ヘキサンからの沈殿により得る。¹ H N M R (M e O D , 4 0 0 M H z) ; 8.15(s, 1H), 7.40 - 7.15(m, 10H), 6.20(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.50(m, 2H), 4.75(m, 2H), 4.55(m, 1H), 4.10(m 2H), 3.90(s, 2H), 3.80(s, 1H), 2.9(m, 1H), 1.75(m, 1H)。

40

【 0 2 2 6 】

50

6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - ((1 R , 4 S) - 4 - エトキシカルボニルオキシ - シクロペント - 2 - エニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - ((1 R , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - シクロペント - 2 - エニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 . 80 g、6 . 14 mmol) を、アルゴン雰囲気下でオープン乾燥したフラスコ中に入れる。乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) を添加し、次いで乾燥ピリジン (0 . 97 g、12 . 3 mmol) を添加する。クロロギ酸エチル (2 . 66 g、24 . 6 mmol) をゆっくり添加し、反応混合物を室温で撹拌する。反応は、3 時間後に LCMS により完了を示す。溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロロメタン (200 ml) と 1 M HCl (2 × 200 ml) の間に分配させる。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 × 200 ml)、水 (2 × 100 ml)、塩水 (2 × 100 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で除去する。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン中 4 % MeOH) により精製後に、表題化合物を得る。MS (ES +) m/e 528 . 3 (MH⁺)。

10

【 0227 】

9 - ((1 R , 4 S) - 4 - ジ - tert - ブトキシカルボニルアミノ - シクロペント - 2 - エニル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - ((1 R , 4 S) - 4 - エトキシカルボニルオキシ - シクロペント - 2 - エニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 . 2 g、4 . 2 mmol) を、脱酸素化テトラヒドロフラン中に溶解する。得られる溶液を、アルゴン雰囲気下で室温で撹拌する。ジ - t - ブチル・イミノジカルボキシレート (0 . 9 g、4 . 2 mmol)、トリフェニルホスフィン (0 . 16 g、0 . 63 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 42 g、4 . 2 mmol) を添加し、次いでトリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (0 . 22 g、0 . 21 mmol) を添加する。その後、反応混合物を 45 ° で 4 時間撹拌し、室温まで冷却し、メタノールを添加し、反応混合物をろ過する。ろ液を真空下で濃縮する。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 80 % エーテル) により精製して、表題化合物を得る。MS (ES +) m/e 536 . 4 (MH⁺)。

20

30

【 0228 】

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - ジ - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物を、9 - ((1 R , 4 S) - 4 - ジ - tert - ブトキシカルボニルアミノ - シクロペント - 2 - エニル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステルから、(1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (ジ - Boc - アミノ) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオールの方法と類似の方法を用いて製造する。MS (ES +) m/e 689 . 4 (MH⁺)。

40

【 0229 】

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - ジ - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0 . 5 g、0 . 73 mmol) を、ジオキサン中に溶解し、アルゴン雰囲気下で撹拌する。ジオキサン中 4 M HCl (3 . 68 ml、14 . 5 mmol) を添加し、その後得られた溶液を 20 時間かけて真空下で濃縮する。表題化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Isolute (商標)

50

C 1 8、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル) により得る。MS (E S +) m / e 4 8 9 . 3 (M H +)。

【 0 2 3 0 】

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

塩酸 9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - , 4 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 0 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を、テトラヒドロフラン (5 m l) 中に溶解する。ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 6 m l 、 0 . 9 m m o l) を添加し、溶液を 1 0 分間攪拌する。塩化プロピオニル (3 3 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応をメタノールでクエンチし、表題化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 1 8 、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル) により得る。MS (E S +) m / e 5 4 5 . 3 (M H +)。

【 0 2 3 1 】

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミド

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (6 2 m g 、 1 . 0 m m o l) を、エチレンジアミン (3 . 4 m l 、 5 1 m m o l) 中に溶解し、溶液を 1 0 5 で攪拌する。反応は、4 5 分後に LC MS により完了を示す。反応混合物を真空下で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 1 8 、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル) による精製後に表題化合物を得る。MS (E S +) m / e 5 7 3 . 4 (M H +)。

【 0 2 3 2 】

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2] ピピリジニル - 4 - イル) ウレイド] - エチル } - アミド

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミド (2 5 m g 、 0 . 0 4 4 m m o l) を、トルエン (2 m l) および ⁱ P r O H (1 m l) 中に溶解する。N - [1 - (2 - ピリジニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド (国際特許出願 W O 0 1 / 9 4 3 6 8 に記載の方法を用いて製造) (1 2 m g 、 0 . 0 4 4 m m o l) を、ジクロロメタン中溶液として添加する。反応混合物を室温で攪拌する。反応は、2 4 時間後に LC MS により完了を示す。溶媒を真空下で除去する。表題化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 1 8 、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル) により精製して得る。MS (E S +) m / e 3 8 8 . 7 (M H +)。

【 0 2 3 3 】

実施例 3 8 の化合物の製造のための別法を下記に記載する：

9 - [(1 R , 4 S) - 4 - (t e r t - ブトキシカルボニル - プロピオニル - アミノ) - シクロペント - 2 - エニル] - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

実施例 3 7 の最終化合物のトリフルオロ酢酸塩であるこの化合物を、9 - ((1 R , 4 S) - 4 - ジ - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - シクロペント - 2 - エニル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステルを製造するために用いた方法と類似の方法を用いて、ジ - t - ブチル・イミノジカルボキシレートプロピオニル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルに置き換えて、製造

10

20

30

40

50

する。

【 0 2 3 4 】

9 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - (t e r t - ブトキシカルボニル - プロピオニル - アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

t - ブタノール (4 0 m l) および水 (4 0 m l) 中、9 - [(1 R , 4 S) - 4 - (t e r t - ブトキシカルボニル - プロピオニル - アミノ) - シクロペンチ - 2 - エニル] - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (6 . 6 g 、 1 0 . 8 2 m m o l) 、メタンスルホンアミド (1 . 0 3 g 、 1 0 . 8 2 m m o l) および A D - m i x - (1 6 . 2 3 g) を含む攪拌懸濁液に、四酸化オスミウム (水中 4 % 溶液を 3 m l) を添加する。反応混合物を 3 6 時間激しく攪拌する。反応混合物を、酢酸エチルと水の間に分配させ、有機部分を乾燥させ (M g S O ₄) 、真空下で濃縮する。表題生成物をメタノールから沈殿させる。さらなる生成物を、シリカのクロマトグラフィーにより D C M : メタノール (2 5 : 1) で溶出して母液から得る。

【 0 2 3 5 】

{ (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - (2 - アミノ - エチルカルバモイル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

この化合物を、9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミドと同様の方法で、9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステルを 9 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - (t e r t - ブトキシ - カルボニル - プロピオニル - アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステルに置き換えて製造する。

【 0 2 3 6 】

(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - { 2 - [3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビビリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - エチルカルバモイル } - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

この化合物を、9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラ - ヒドロ - 2 H - [1 , 2] ビビリジニル - 4 - イル) ウレイド] - エチル } - アミドと同様の方法で、9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミドを { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - (2 - アミノ - エチルカルバモイル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルに置き換えて製造する。

【 0 2 3 7 】

塩酸 9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビビリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - エチル } - アミド

この化合物を、9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2

10

20

30

40

50

- カルボン酸メチルエステルと同様の方法で、9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - ジ - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステルを (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - { 2 - [3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - エチルカルバモイル } - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルに置き換えて製造する。

【 0 2 3 8 】

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2] ビピリジニル - 4 - イル) ウレイド] - エチル } - アミド・トリフルオロアセテート

この化合物を、9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステルと同様に、塩酸 9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - , 4 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステルを塩酸 9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - エチル } - アミドに置き換えて製造する。

【 0 2 3 9 】

実施例 3 9

N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - ((R) - 3 - ピロリジン - 3 - イルウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミドトリフルオロアセテート

この化合物を、実施例 2 2 と同様に、シクロプロパンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミドを N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミドに置き換えて、かつ 2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンを 1 , 3 - ジ (R) - ピロリジン - 3 - イル - ウレアに置き換えて製造する。

【 0 2 4 0 】

実施例 4 0

シクロブタンカルボン酸 [(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - { (R) - 3 - [3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - ピロリジン - 1 - イル } - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - アミド・トリフルオロアセテート

イソプロパノール (0 . 5 m l) 中、塩酸シクロブタンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド (0 . 0 2 g 、 0 . 0 3 m m o l) 、 T E A (0 . 0 9 m l 、 0 . 0 6 m m o l) の混合物を、イミダゾール - 1 - カルボン酸 (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イル) - アミド (D C M 中 1 0 m g / m l 溶液を 0 . 0 4 m l 、 0 . 0 3 m m o l) で処理する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を真空下で除去し、粗物質を逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C

10

20

30

40

50

18、水中0 - 100%アセトニトリル - 0.1% TFA)により精製して、表題生成物を得る。

【0241】

実施例41

9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (シクロブタンカルボニル - アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ピピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - エチル } - アミド

この化合物を、9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニル - アミノ - シクロペンチル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2] ピピリジニル - 4 - イル) ウレイド] - エチル } - アミドと同様の方法で、塩酸 (1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールを塩酸 9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ピピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - エチル } - アミドに置き換えて製造する。

【0242】

実施例42

9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - アセチルアミノ - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ピピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - エチル } - アミド・トリフルオロアセテート

THF (2 ml) 中、塩酸 9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ピピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - エチル } - アミド (0.02 g、25 μmol)、TEA (0.013 g、125 μmol) の混合物を、塩化アセチル (0.003 g、40 μmol) で処理する。反応混合物を室温で一晩攪拌後、溶媒を真空下で除去し、粗物質を逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute (商標) C18、水中0 - 100%アセトニトリル - 0.1% TFA) により精製して、表題精製物を得る。

【0243】

実施例43

9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - ((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレイド] - エチル } - アミド・トリフルオロアセテート

1, 2 - ジクロロエタン：イソプロパノール (1 : 1 混合物) 0.2 ml 中、9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.01 g、0.018 mmol) および 1 - (2 - アミノ - エチル) - 3 - ((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレア (イミダゾールとの1 : 5モル比混合物 0.022 g、0.04 mmol) の混合物を、還流温度で70時間加熱する。溶媒を真空下で除去し、粗物質を逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute (商標) C18、水中0 - 65%アセトニトリル - 0.1% TFA) により精製して、表題生成物を得る。

【0244】

実施例44

塩酸 N - { (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - (4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド

{ 1 - [9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル・トリフルオロアセテート

この化合物を、シクロプロパンカルボン酸 ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - アミド・トリフルオロアセテートと同様に、シクロプロパン - カルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミドを N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミドに置き換えて、かつ 2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンをピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルに置き換えて、製造する。

10

【 0 2 4 5 】

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

20

{ 1 - [9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチル - アミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル・トリフルオロアセテート (0 . 0 2 g 、 0 . 0 3 m m o l) を、H C l (メタノール中 1 . 2 5 M 溶液を 1 m l) 中に溶解し、室温で一晩放置する。溶媒を真空下で除去して、表題化合物を得る。

【 0 2 4 6 】

実施例 4 5 および 4 6

これらの化合物、すなわち N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテートおよび N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテートを、シクロプロパンカルボン酸 ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - アミド・トリフルオロアセテートと同様に、シクロプロパンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミドを N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミドに置き換えて、かつ 2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンを適当なアミンに置き換えて、製造する。

30

40

【 0 2 4 7 】

実施例 4 7

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - ((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウ

50

レイド} - エチル} - アミド・トリフルオロアセテート

この化合物を、9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - ((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレイド] - エチル } - アミド・トリフルオロアセテートと同様に、1 - (2 - アミノ - エチル) - 3 - ((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレアを1 - (2 - アミノ - エチル) - 3 - ((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレアに置き換えて製造する。

【 0 2 4 8 】

実施例 4 8

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 [2 - (3 - ピペリジン - 4 - イル - ウレイド) - エチル] - アミド
4 - [3 - (2 - { [9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ウレイド] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

クロロホルム (5 m l) 中、9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミド (0 . 1 g 、 1 7 4 m m o l) の溶液に、クロロホルム (5 m l) 中、4 - イソシアネート - Z - ピペリジン (0 . 0 4 5 g 、 0 . 1 7 4 m m o l) を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いでメタノールを添加して、残りのイソシアネートをクエンチする。溶媒を真空下で除去して、表題化合物を得て、それをさらなる精製なしに次工程に用いる。

【 0 2 4 9 】

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 [2 - (3 - ピペリジン - 4 - イル - ウレイド) - エチル] - アミド

メタノール (1 m l) 中、4 - [3 - (2 - { [9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ウレイド] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (0 . 1 4 5 g 、 0 . 1 7 4 m m o l) の溶液を、アルゴン雰囲気下で、水酸化パラジウム炭素 (0 . 0 5 4 g 、 2 0 % w / w 炭素) で処理する。反応混合物を水素雰囲気下に置き、室温で72時間攪拌し、その後ろ過する。ろ液を真空下で濃縮して、表題化合物を緑色油状物として得る。

【 0 2 5 0 】

実施例 4 9

9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - ウレイド] - エチル } - アミド・トリフルオロアセテート

D M F (1 m l) 中、9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 [2 - (3 - ピペリジン - 4 - イル - ウレイド) - エチル] - アミド (0 . 0 1 g 、 0 . 0 1 4 3 m m o l) の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、トリエチルアミン (T E A) (0 . 0 0 3 g 、 0 . 0 2 8 6 m m o l) を添加し、次いで、塩化メシル (0 . 0 0 1 6 g 、 0 . 0 1 4 3 m m o l) を添加する。室温で一晩放置後、溶媒を真空下で除去し、粗物質を逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 1 8 、水中 0 - 1 0 0 % アセトニトリル - 0 . 1 % T F A) により精製して、表題生成物を得る。

10

20

30

40

50

【0251】

実施例 50

N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 2 - クロロ - 6 - [(ナフタレン - 1 - イルメチル) - アミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

1 , 2 - ジクロロ - エタン (3 m l) 中、[(1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - プロピオニル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (0 . 5 g 、 1 . 1 m m o l) 、 D I P E A (0 . 2 2 7 m l 、 1 . 3 m m o l) 、 1 - ナフタレンメチルアミン (0 . 1 7 5 m l 、 1 . 2 m m o l) を含む溶液を、50 で一晩加熱する。塩酸 (1 0 m l の 0 . 1 M 溶液) を反応混合物に添加し、次いでかき混ぜ、有機部分を分離させ、T F A (1 m l) で処理する。室温で 2 時間放置後、溶媒を真空下で除去して、表題化合物を得る。

【0252】

実施例 51 - 53

これらの化合物、すなわち、

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (3 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 51) 、

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

ピオンアミド (実施例 52) 、
N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (3 , 3 - ジフェニル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロ

ピオンアミド (実施例 53) 、
を、N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 2 - クロロ - 6 - [(ナフタレン - 1 - イルメチル) - アミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテートと同様に、1 - ナフタレンメチルアミンを適当なアミンに置き換えて製造する。実施例 53 および 54 はまた、炭酸カリウム / メタノールで処理して、遊離形の生成物を得る。

【0253】

実施例 54

N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - ((R) - 3 - ピロリジン - 3 - イルウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

D M S O (0 . 2 m l) 中、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (0 . 0 2 g 、 0 . 0 3 m m o l) および 1 , 3 - ジ (R) - ピロリジン - 3 - イル - ウレア (0 . 0 3 g 、 0 . 1 5 m m o l) を含む溶液を、24 時間 100 まで加熱する。質量指定分取 L C - M S を用いて、アセトニトリル：水：トリフルオロ酢酸で溶出して精製を行い、表題化合物を得る。

【0254】

実施例 55

N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - { 6 - [(ナフタレン - 1 - イルメチル) - アミノ] - 2 - [(R) - 3 - ((R) - 3 - ピロリジン - 3 - イルウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル } - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

この化合物を、N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - ((R) - 3 - ピロリジン - 3 - イルウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) -

プロピオンアミド・トリフルオロアセテートと同様に、 $N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - \text{クロロ} - 6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド}$ を $N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - \{2 - \text{クロロ} - 6 - [(ナフタレン - 1 - \text{イルメチル}) - \text{アミノ}] - \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$ に置き換えて製造する。

【0255】

実施例 56

$N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - (R) - 3 - \text{アミノ} - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}] - 6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$

$N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - \text{クロロ} - 6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド}$ (0.02 g、0.03 mmol)、(3R) - 3 - (BOC - アミノ)ピロリジン (0.028 g、0.15 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.004 g、0.03 mmol) を、0.5 - 2.5 ml のマイクロ波バイアル中に入れる。アセトニトリル (0.25 ml) および NMP (0.25 ml) を添加し、反応混合物を、Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer マイクロ波反応器中、マイクロ波照射を用いて 160 で 30 分間加熱する。DCM (3 ml) および水 (3 ml) を反応混合物に添加し、次いで攪拌し、有機部分を分離させ、TFA (0.5 ml) で処理する。室温で一晩放置後、質量指定分取 LC - MS を用いて、アセトニトリル：水：トリフルオロ酢酸で溶出して精製を行い、表題化合物を得る。

【0256】

実施例 57

$N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - \{2 - (R) - 3 - \text{アミノ} - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}\} - 6 - [(ナフタレン - 1 - \text{イルメチル}) - \text{アミノ}] - \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$

この化合物を、 $N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - (R) - 3 - \text{アミノ} - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}] - 6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$ と同様に、 $N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - \text{クロロ} - 6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド}$ を $N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - \{2 - \text{クロロ} - 6 - [(ナフタレン - 1 - \text{イルメチル}) - \text{アミノ}] - \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$ に置き換えて製造する。

【0257】

実施例 58 および 59

これらの化合物、すなわち $N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - \{6 - (2, 2 - \text{ジフェニル} - \text{プロピルアミノ}) - 2 - [(R) - 3 - (R) - 3 - \text{ピロリジン} - 3 - \text{イルウレイド}) - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}] - \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$ (実施例 58) および $N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - \{6 - (3, 3 - \text{ジフェニル} - \text{プロピルアミノ}) - 2 - [(R) - 3 - (R) - 3 - \text{ピロリジン} - 3 - \text{イルウレイド}) - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}] - \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$ (実施例 59) を、 $N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - \{6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - 2 - [(R) - 3 - (R) - 3 - \text{ピロリジン} - 3 - \text{イルウレイド}) - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}] - \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$ と同様に、 $N - \{ (1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - \text{クロロ} - 6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル} \} - \text{プロピオンアミド}$

アミドを適当な出発物質に置き換えて製造し、その製造法を本明細書に記載する。

【0258】

実施例60および61

これらの化合物、すなわち $N - ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - \{6 - (2, 2 - \text{ジフェニル} - \text{プロピルアミノ}) - 2 - [2 - (1 - \text{エチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - \text{エチルアミノ}] - \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}) - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$ (実施例60) および $N - ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - \{6 - (3, 3 - \text{ジフェニル} - \text{プロピル} - \text{アミノ}) - 2 - [2 - (1 - \text{エチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - \text{エチルアミノ}] - \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}) - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$ (実施例61) を、 $N - \{(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - \text{アミノ} - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}) - 6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}\} - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$ と同様に、 $(3R) - 3 - (BOC - \text{アミノ}) - \text{ピロリジン}$ を $2 - (1 - \text{エチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - \text{エチルアミノ}$ に置き換えて、かつ $N - \{(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - \text{クロロ} - 6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}\} - \text{プロピオンアミド}$ を適当な出発物質に置き換えて製造し、その製造法を本明細書に記載する。

10

【0259】

実施例62

$N - ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - \{6 - (3, 3 - \text{ジメチル} - \text{ブチルアミノ}) - 2 - [((R) - 3 - ((R) - 3 - \text{ピロリジン} - 3 - \text{イルウレイド}) - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}) - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$

20

この化合物を、 $N - ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - \{6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - 2 - [((R) - 3 - ((R) - 3 - \text{ピロリジン} - 3 - \text{イルウレイド}) - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}\} - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}) - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$ と同様に、 $N - \{(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - \text{クロロ} - 6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}\} - \text{プロピオンアミド}$ を $N - \{(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - \text{クロロ} - 6 - (3, 3 - \text{ジメチル} - \text{ブチルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}\} - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$ と置き換えて製造する。

30

【0260】

実施例63

$N - \{(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - 2 - ((S) - 1 - \text{ヒドロキシメチル} - 2 - \text{フェニル} - \text{エチルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}\} - \text{プロピオンアミド} \cdot \text{トリフルオロアセテート}$

40

この化合物を、 $N - \{(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [6 - (2, 2 - \text{ジフェニル} - \text{エチルアミノ}) - 2 - ((S) - 1 - \text{ヒドロキシメチル} - 2 - \text{フェニル} - \text{エチルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}\} - \text{プロピオンアミド}$ (実施例16) と同様に、 $N - \{(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - \text{クロロ} - 6 - (2, 2 - \text{ジフェニル} - \text{エチルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}\} - \text{プロピオンアミド}$ (実施例4) を $N - \{(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - \text{クロロ} - 6 - (1 - \text{エチル} - \text{プロピルアミノ}) - \text{プリン} - 9 - \text{イル}] - 2, 3 - \text{ジヒドロキシ} - \text{シクロペンチル}\} - \text{プロピオンアミド}$ (実施例14) に置き換えて製造する。

【0261】

実施例64

50

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - [((R) - 1 - エチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

この化合物を、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 16) と同様に、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 4) を N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 14) に置き換えて、かつ (S) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オールを C - ((R) - 1 - エチル - ピロリジン - 2 - イル) - メチルアミンに置き換えて製造する。

【 0 2 6 2 】

実施例 6 5

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - アミノ - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 2 - クロロ - 6 - [(9 H - フルオレン - 9 - イルメチル) - アミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド

この化合物を、N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 2 - クロロ - 6 - [(ナフタレン - 1 - イルメチル) - アミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 50) と同様に、1 - ナフタレンメチルアミンを C - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - メチルアミンに置き換えて製造する。

【 0 2 6 3 】

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - アミノ - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

この化合物を、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 16) と同様に、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 4) を N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 2 - クロロ - 6 - [(9 H - フルオレン - 9 - イルメチル) - アミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミドに置き換えて製造する。

【 0 2 6 4 】

実施例 6 6

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [6 - [(ナフタレン - 1 - イルメチル) - アミノ] - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

この化合物を、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 16) と同様に、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ -

シクロペンチル} - プロピオンアミド (実施例 4) を N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 2 - クロロ - 6 - [(ナフタレン - 1 - イルメチル) - アミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 50) に置き換えて、かつ (S) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オールを 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミンに置き換えて製造する。

【 0 2 6 5 】

実施例 67 - 69

これらの化合物、すなわち N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - [(ナフタレン - 1 - イルメチル) - アミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 67)、N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - { 2 - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - 6 - [(ナフタレン - 1 - イルメチル) - アミノ] - プリン - 9 - イル } - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 68) および N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 2 - [((R) - 1 - エチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 6 - [(ナフタレン - 1 - イルメチル) - アミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 69) を、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [6 - [(ナフタレン - 1 - イルメチル) - アミノ] - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 66) と同様に、2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミンを適当なアミンに置き換えて製造する。

【 0 2 6 6 】

実施例 70 - 72

これらの化合物、すなわち N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (3 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 70)、N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (3 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 71) および N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (3 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - [((R) - 1 - エチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 72) を、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシ - メチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 16) と同様に、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 4) を N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (3 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 51) に置き換えて、かつ L - フェニルアラニンを適当なアミンに置き換えて製造する。

【 0 2 6 7 】

実施例 73

N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - { (R) - 3 - [3 - (2 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - ウレイド] - ピロリジン - 1 - イル } - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

THF (1 m l) 中、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 3 -

アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチル - アミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド (実施例 36) (23 mg, 40 μmol) の溶液を、TEA (7.3 mg, 72 μmol) で処理し、次いで、2, 6 - ジクロロ - 4 - イソシアネート - ピリジン (6.8 mg, 36 μmol) を添加する。反応混合物を室温で振とうし、次いで一晩放置する。溶媒を真空下で除去し、質量指定分取 LC - MS を用いて、アセトニトリル : 水 : トリフルオロ酢酸で溶出して精製を行い、表題化合物を得る。

【0268】

実施例 74

N - ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - (3 - チオphen - 2 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル} - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

10

この化合物を、N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - {(R) - 3 - [3 - (2, 6 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - ウレイド] - ピロリジン - 1 - イル} - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 73) と同様に、2, 6 - ジクロロ - 4 - イソシアネート - ピリジンを 2 - チエニルイソシアネートに置き換えて製造する。

【0269】

実施例 75

N - ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - (3 - ピリジン - 3 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル} - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

20

この化合物を、9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - アセチルアミノ - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - カルボン酸 {2 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラ - ヒドロ - 2H - [1, 2'] - ビピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - エチル} - アミド・トリフルオロアセテート (実施例 42) と同様に、塩酸 9 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - カルボン酸 {2 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] - ビピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - エチル} - アミド (実施例 38 を製造するための中間体) を N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド (実施例 36) に置き換えて、かつ塩化アセチルを 3 - イソシアネート - ピリジンに置き換えて製造する。

30

【0270】

実施例 76

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

40

この化合物を、N - ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - ((R) - 3 - ピロリジン - 3 - イルウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル} - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 54) と同様に、N - {(1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル} - プロピオンアミド (実施例 14

50

）をシクロブタンカルボン酸 { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - アミド (実施例 2 3 の製造に用いる中間体) に置き換えて製造する。

【 0 2 7 1 】

実施例 7 7

4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 { (R) - 1 - [9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - アミド・トリフルオロアセテート

イミダゾール - 1 - カルボン酸 { (R) - 1 - [9 - ((3 a S , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - プロピオニルアミノ - テトラヒドロ - シクロペンタ [1 , 3] ジオキソ 1 - 4 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - アミド

D C M 中、N - { (3 a R , 4 S , 6 R , 6 a S) - 6 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - シクロペンタ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル } - プロピオンアミド (中間体の製造を参照) (0 . 2 4 g 、 0 . 3 9 m m o l) および C D I (0 . 2 7 5 g 、 1 . 7 m m o l) を含む混合物を、室温で 3 時間攪拌する。得られた混合物をシリカのクロマトグラフィーにより D C M 中 0 - 5 % M e O H で溶出して精製して、表題化合物を黄色油状物として得る。化合物は、可変量の対応するイソシアネートおよびイミダゾール (これらは、ウレアへの前駆体として同等に適当である。) と共にイミダゾール - ウレア中間体の混合物として存在する。

【 0 2 7 2 】

4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 { (R) - 1 - [9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - アミド・トリフルオロアセテート

D C M (1 m l) 中、イミダゾール - 1 - カルボン酸 { (R) - 1 - [9 - ((3 a S , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - プロピオニルアミノ - テトラヒドロ - シクロペンタ [1 , 3] ジオキソ 1 - 4 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - アミド (2 5 m g 、 4 0 μ m o l) の溶液を、1 - メチルピペラジン (4 m g 、 4 0 μ m o l) に添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌する。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を 1 : 1 T F A / 水 (1 m l) で処理し、室温で 3 時間攪拌する。得られる混合物を真空下で濃縮し、質量指定分取 L C - M S を用いて、アセトニトリル : 水 : トリフルオロ酢酸で溶出して精製を行い、表題化合物を得る

【 0 2 7 3 】

実施例 7 8

N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - (3 - ピリジン - 2 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート

この化合物を、4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 { (R) - 1 - [9 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - プロピオニルアミノ - シクロペンチル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - アミド・トリフルオロアセテート (実施例 7 7) と同様に、1 - メチルピペラジンを 2 - アミノピリジンと置き換えて製造する。

【 0 2 7 4 】

実施例 7 9

塩酸 N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミ

ノ) - 2 - [(R) - 3 - (3 - ピリジン - 4 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イ
ル] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミ
ド

NMP (0 . 5 m l) 中、N - { (1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル } - プロピオンアミド (実施例 36) (16 . 6 m g 、 29 μ m o l) およびピリジン - 4 - イル - カルバミン酸フェニルエステル [Journal of Medicinal Chemistry (2005), 48(6), 1857 - 1872 に記載の方法により製造] (6 . 9 m g 、 32 μ m o l) を含む混合物を、100 で1時間加熱し、次いで室温で一晩攪拌する。逆相カラムクロマトグラフィー (I s o l u t e (商標) C 18、水中0 - 100 %アセトニトリル - 0 . 1 % H C l) により生成物を精製し、表題化合物を得る [M H + 691] 。

【 0275 】

実施例 80

N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - アミノ - 2 - [(R) - 3 - (3 - ピリ
ジン - 3 - イル - ウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 -
ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド

下記の化合物を、N - ((1 S , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - { 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - [(R) - 3 - ((R) - 3 - ピロリジン - 3 - イルウレイド) - ピロリジン - 1 - イル] - プリン - 9 - イル } - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - プロピオンアミド・トリフルオロアセテート (実施例 54) と同様に製造する。

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/003436

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/015 A61K31/52 A61P11/00 A61P9/00 A61P29/00 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	COWART M ET AL: "Synthesis of novel carboxylic adenosine analogs as inhibitors of adenosine kinase" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 64, no. 7, 18 March 1999 (1999-03-18), pages 2240-2249, XP002364404 ISSN: 0022-3263 figure 2; compound 6 page 2241, column 1 page 2245, column 2, paragraph 2	1-7
Y	WO 99/67266 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; ALLEN DAVID GEORGE [GB]; CHAN CHUEN [GB]; COOK C) 29 December 1999 (1999-12-29) page 4, line 17 - page 7, line 5 --- -/--	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
3 August 2007		19/11/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Olausson, Jenny

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/003436

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MCGARAUGHTY STEVE ET AL: "RECENT DEVELOPMENTS IN THE DISCOVERY OF NOVEL ADENOSINE KINASE INHIBITORS: MECHANISM OF ACTION AND THERAPEUTIC POTENTIAL" CNS DRUG REVIEWS, BRANFORD, CT, US, vol. 7, no. 4, January 2001 (2001-01), pages 415-432, XP009080706 ISSN: 1080-563X abstract figure 4; compound 3	1-7
A	BROADLEY K J: "DRUGS MODULATING ADENOSINE RECEPTORS AS POTENTIAL THERAPEUTIC AGENTS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 10, no. 11, 2000, pages 1669-1692, XP001051120 ISSN: 1354-3776 page 1672, column 2, paragraph 2 figure 4 page 1682, column 2, paragraph 4 - page 1683, column 1, paragraph 2	1-7
A	WO 2005/084653 A (CAMBRIDGE BIOTECHNOLOGY LTD [GB]; PRITCHARD MARTYN [GB]; OUZMAN JACQUE) 15 September 2005 (2005-09-15) page 1, paragraph 1 page 8; compound FORMUAL IV	1-7

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/003436**Box 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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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:

see additional sheet

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2007/003436

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for the treatment of cystic fibrosis.

2. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for the treatment of pulmonary hypertension.

3. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for the treatment of pulmonary fibrosis.

4. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory bowel syndrome.

5. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for the treatment of wound healing.

6. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for the treatment of diabetic nephropathy.

7. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammation in transplanted tissue.

8. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory diseases caused by pathogenic organisms.

9. claims: 1-7 in part

International Application No. PCT/EP2007/003436

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for the treatment of cardiovascular conditions.

10. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for assessing the severity of coronary stenosis.

11. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for the treatment of wound healing in bronchoepithelial cells.

12. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament for the treatment of bronchiectasis.

13. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament as agents for promoting sleep.

14. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament as agents for treating demyelating diseases.

15. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I alone for the manufacture of a medicament as neuroprotective agents.

16. claims: 1-7 in part

Use of compounds of formula I in combination with an other treatment as defined in claim 1 for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease as defined in claim 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/003436

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9967266 A	29-12-1999	AT 249473 T	15-09-2003
		AU 4613899 A	10-01-2000
		DE 69911206 D1	16-10-2003
		EP 1090021 A1	11-04-2001
		JP 2002518513 T	25-06-2002
		US 6534486 B1	18-03-2003
WO 2005084653 A	15-09-2005	AU 2005218997 A1	15-09-2005
		CA 2557285 A1	15-09-2005
		EP 1749016 A2	07-02-2007

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 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 K 51/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/52	(2006.01)	A 6 1 K 49/02	Z
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	C 0 7 D 473/34	3 2 1
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 K 31/52	
		A 6 1 P 25/00	
		A 6 1 P 25/20	

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

(72)発明者 ロビン・アレック・フェアハースト

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

(72)発明者 ロジャー・ジョン・テイラー

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

F ターム(参考) 4C085 HH03 KA09 KB56 LL01

4C086 AA01 AA02 EA18 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA33 ZA36
ZA55 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB11 ZB26 ZB37
ZC35