

(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2008-534689

(P2008-534689A)

(43) 公表日 平成20年8月28日 (2008. 8. 28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/04 (2006. 01)	C O 7 D 471/04 1 O 7 E	4 C O 6 5
C O 7 D 473/32 (2006. 01)	C O 7 D 473/32 C S P	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/522 (2006. 01)	A 6 1 K 31/522	4 C O 8 6
C O 7 D 519/00 (2006. 01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	
A 6 1 K 31/444 (2006. 01)	C O 7 D 519/00 3 O 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 186 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-505516 (P2008-505516)
 (86) (22) 出願日 平成18年4月5日 (2006. 4. 5)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年11月20日 (2007. 11. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/012824
 (87) 国際公開番号 W02006/108103
 (87) 国際公開日 平成18年10月12日 (2006. 10. 12)
 (31) 優先権主張番号 60/668, 286
 (32) 優先日 平成17年4月5日 (2005. 4. 5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/736, 663
 (32) 優先日 平成17年11月15日 (2005. 11. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

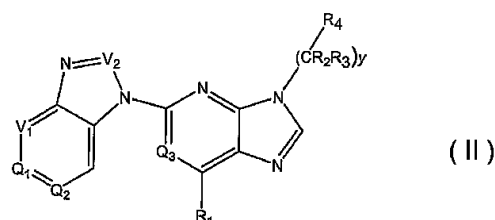
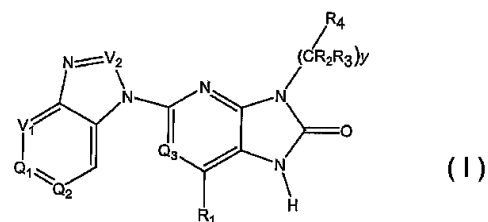
(71) 出願人 500148787
 ファーマコペイア、 インコーポレイテッド
 PHARMACOPEIA, INC.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
 8 5 1 2, クランベリー, イーストパー
 ク ブールバード 3 0 0 0
 3 0 0 0 Eastpark Boule
 vard, Cranbury, NJ
 0 8 5 1 2 U. S. A.
 (74) 代理人 100091683
 弁理士 ▲吉▼川 俊雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫抑制のためのプリン及びイミダゾピリジン誘導体

(57) 【要約】

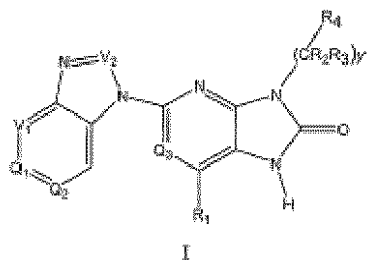
本願発明は、自己免疫疾患、炎症性疾患、マスト細胞に依存する疾患、および移植片拒絶反応の、予防と治療に役立つ、新規プリンおよびイミダゾピリジン誘導体を提供する。本願の化合物は、一般式 (I) および (II) の化合物である。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I



10

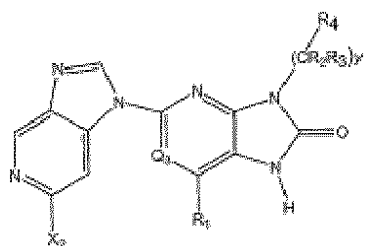
の化合物であり、

 Q_1 及び Q_2 は CX_1 、 CX_2 及び窒素から成る群から独立して選択され、 Q_3 は N 又は CH であり、 X_1 及び X_2 は水素、 (C_1-C_6) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ニトロ、カルボキサミド、及びメチルスルホニルから成る群から独立して選択され、 V_1 及び V_2 は CH 及び N から独立して選択され、 R_1 は水素とメチルから成る群から選択され、 y はゼロ又は 1、2 及び 3 から選択された整数であり、 R_2 及び R_3 は水素と (C_1-C_6) アルキルから成る群から (CR_2R_3) ごとに独立して選択され、 R_4 はアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アルキル、置換ヘテロシクリル、及び置換アリールから成る群から選択される化合物。

20

【請求項 2】

一般式が

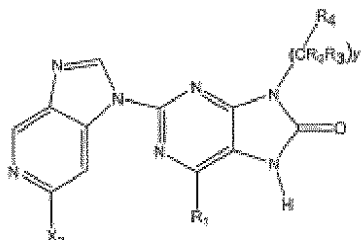


30

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

一般式が

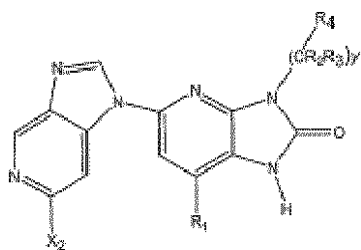


40

である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

一般式が

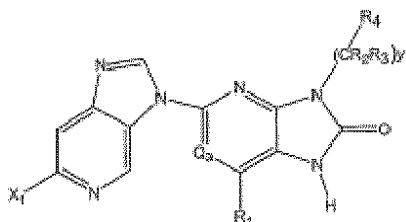


である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

一般式が

10

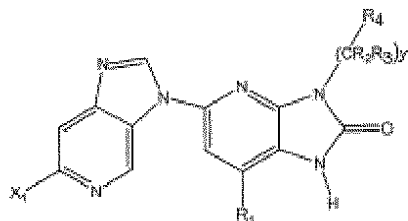


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

一般式が

20

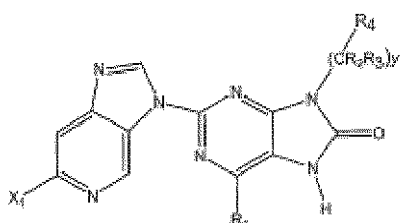


である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

一般式が

30

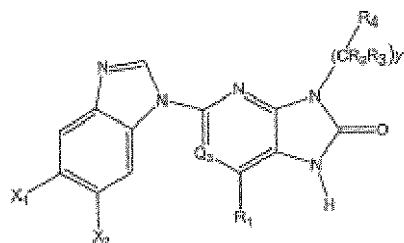


である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

一般式が

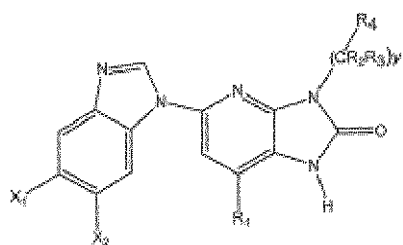
40



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

一般式が

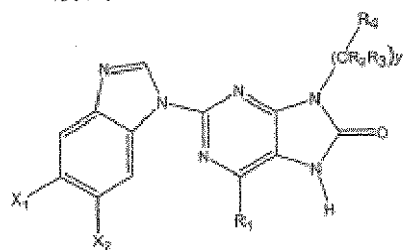


である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

一般式が

10

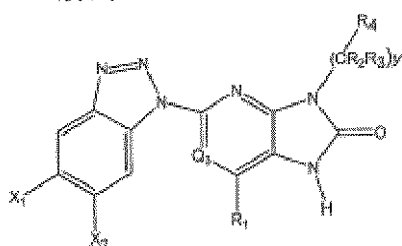


である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

一般式が

20

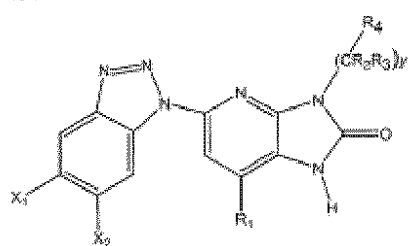


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

一般式が

30

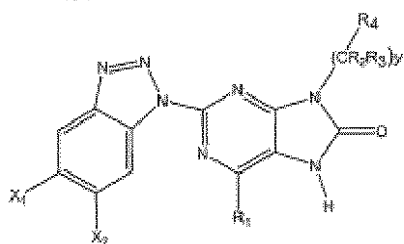


である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

一般式が

40

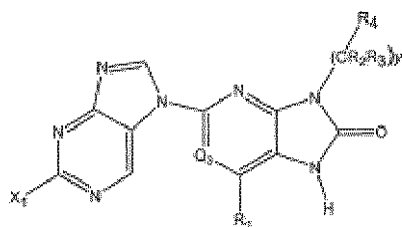


である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

一般式が

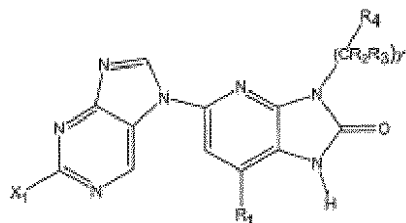
50



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

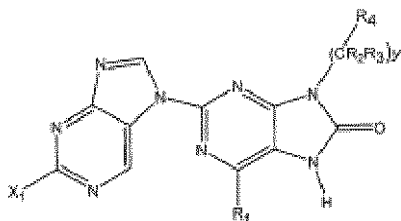
一般式が



である、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

一般式が



である、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

X_1 及び X_2 が水素、シアノ、クロロ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキサミドから成る群から独立して選択される、請求項 1 乃至 1 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 8】

X_1 が水素であり X_2 が水素、シアノ、クロロ、フルオロ、メチル、カルボキサミド、及びトリフルオロメチルから選択される、請求項 8 乃至 1 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 9】

R_1 が H である、請求項 1 乃至 1 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 0】

y が 1 又は 2 で R_2 及び R_3 が水素又はメチルである、請求項 1 乃至 1 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 1】

R_4 がフェニル、キノリン、ピリジン、ピラジン及びその置換対応物から選択される、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

y がゼロである、請求項 1 乃至 1 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 3】

R_4 が単環、二環、又は少なくとも 1 つの酸素原子又は窒素原子を含む置換単環又は置換二環から選択される、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R_4 がシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、テトラリン、ピペリジン、オキセパン、ベンゾオキセパン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロインドール、テトラヒドロイソキノリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、クロマン、ピリ

10

20

30

40

50

ジン、ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロピラノ[2, 3-b]ピリジン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロチオピラン（チアン）、チオクロマン（ジヒドロベンゾチイン）、チオクロマン-1, 1-ジオキシド、テトラヒドロナフタレン、オキサビシクロオクタン、オキソカン、テトラチオヒドロピラン-1, 1-ジオキシド、テトラチオヒドロピランオキシド、及びその置換対応物から選択される、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 25】

R₄がOH、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、カルボキサミド、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されたシクロアルキルである、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 26】

R₄がシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、インダン、テトラリン、ピペリジン、オキセパン、ベンゾオキセパン、ジヒドロシクロペンタピリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロインドール、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、クロマン、イソクロマン、ピリジン、ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン、ピリミジン、ジヒドロピラン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾチオフェン、フラン、ジヒドロピラノ[2, 3-b]ピリジン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロチオピラン（チアン）、チオクロマン（ジヒドロベンゾチイン）、チオクロマン-1, 1-ジオキシド、テトラヒドロナフタレン、オキサビシクロオクタン、オキソカン、テトラヒドロチオピラン-1, 1-ジオキシド、テトラヒドロチオピランオキシド、及びその置換対応物から選択される、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 27】

(a) yがゼロであり、R₄がシクロヘキシル、テトラリン、インダン、オキセパン、ベンゾオキセパン、ジヒドロシクロペンタピリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロキノリン、クロマン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、ジヒドロピラノ[2, 3-b]ピリジン及びテトラヒドロキノキサリンから選択され、それぞれは任意でヒドロキシ、オキソ、又はハロゲンで置換される、又は (b) yは1又は2であり、R₂及びR₃は水素又はメチルであり、R₄はフェニル、ピリジン及びピラジンから選択され、それぞれ任意でハロゲンにより置換される、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 28】

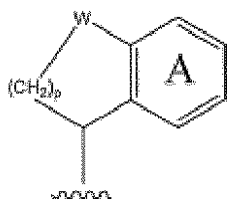
yがゼロでありR₄がクロマン-4-イル、3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -オン-4-イル、2, 3-ジヒドロインデン-1-オン-4-イル及びそのフルオロ置換対応物から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R₄がクロマン-4-イルであり、クロマンの4位の炭素が(R)構造である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

yが0でR₄が



であり、

WはCH₂、C=O、O及びCHOHであり、

pは1、2又は3であり、

Aは1又は2個の窒素を含む6員芳香族複素環、任意で1つ又は2個のフッ素で置換され

10

20

30

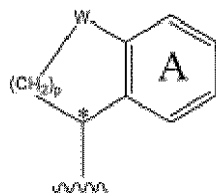
40

50

たベンゼン環、又は 5 員複素環であり、波線はプリノンへの結合点を示す、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 31】

アスタリスクで目印をつけた炭素



10

が (R) 構造である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

Y が 0 であり R_4 が 1 つ以上の OH、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、カルボキサミド、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルで任意で置換された単環式炭素環又は架橋二環式炭素環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 33】

Y がゼロであり R_4 が少なくとも 1 個の窒素原子を含み、任意で OH、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、アシル、カルボキサミド、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルで置換された複素環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 34】

20

R_4 が単環式複素環である、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

y が 1 であり R_4 がジフルオロフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、クロロフルオロフェニル、ピリジン-3-イル及びピラジン-3-イルから選択される、請求項 27 に記載の化合物。

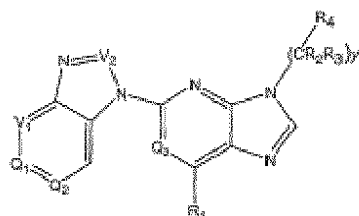
【請求項 36】

y がゼロであり R_4 がテトラヒドロピラン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、4-低級アルコキシシクロヘキシル、4-オキソシクロヘキシル、オキセパン-4-イルから選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 37】

30

一般式 II：



II

の化合物であり、

40

Q_1 及び Q_2 は CX_1 、 CX_2 及び窒素から成る群から独立して選択され、

Q_3 は N 又は CH であり、

X_1 及び X_2 は水素、 (C_1-C_6) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ニトロ、カルボキサミド、及びメチルスルホニルから成る群から独立して選択され、

V_1 及び V_2 は CH 及び N から独立して選択され、

R_1 は水素とメチルから成る群から選択され、

y はゼロ又は 1、2 及び 3 から選択された整数であり

R_2 及び R_3 は水素と (C_1-C_6) アルキルから成る群から (CR_2R_3) ごとに独立して選択され、

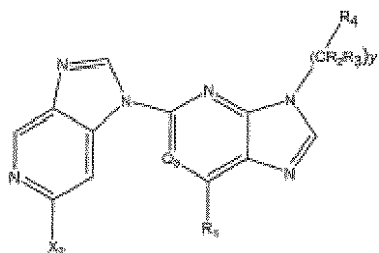
R_4 はアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アルキル、置換ヘテロシクリル、及び置

50

換アリールから成る群から選択される、化合物。

【請求項 38】

一般式

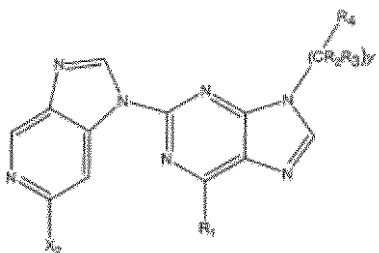


10

である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

一般式

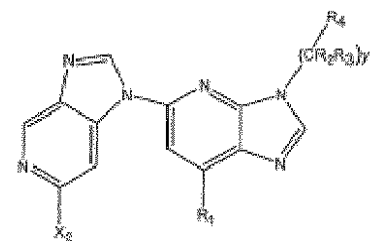


20

である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

一般式

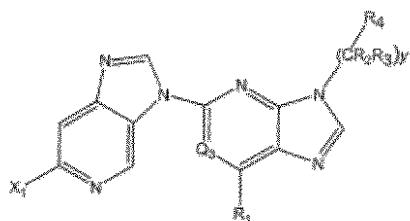


30

である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 41】

一般式

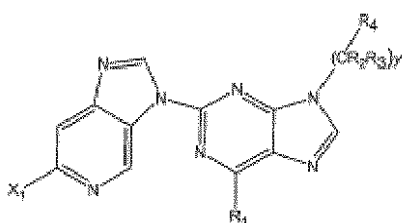


40

である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 42】

一般式

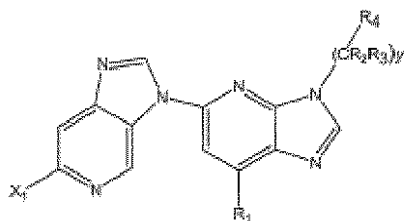


50

である、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

一般式

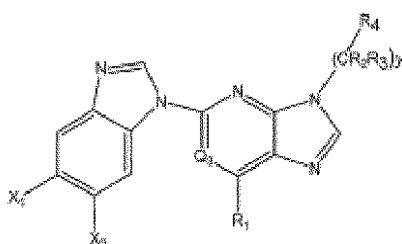


10

である、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

一般式

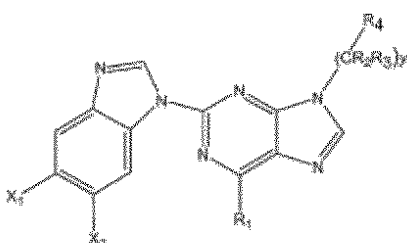


20

である、請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

一般式

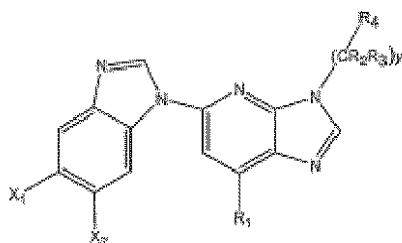


30

である、請求項 4 4 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

一般式

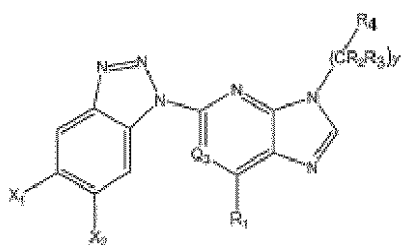


40

である、請求項 4 4 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

一般式

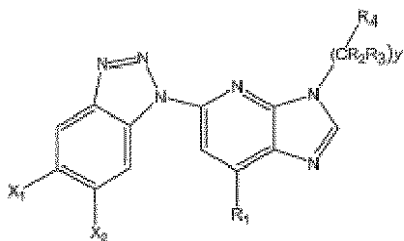


である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 48】

一般式

10

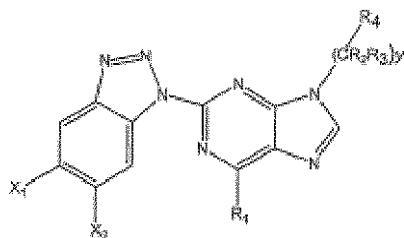


である、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

一般式

20

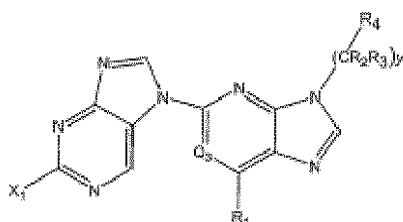


である、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 50】

一般式

30

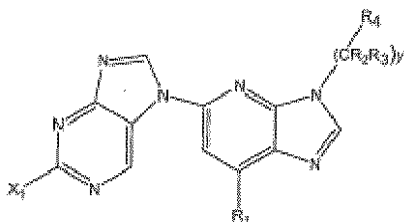


である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 51】

一般式

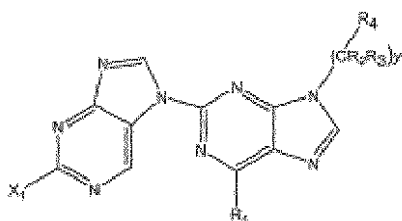
40



である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

一般式



である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 53】

X_1 及び X_2 は水素、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、カルボキサミド、及びトリフルオロメトキシから独立して選択される、請求項 37 乃至 52 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 54】

R_1 は H である、請求項 37 乃至 52 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 55】

y が 1 又は 2 であり R_2 及び R_3 は水素又はメチルである、請求項 37 乃至 52 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 56】

R_4 がフェニル、ピリジン、ピラジン、キノリン及びその置換対応物から選択される、請求項 55 に記載の化合物。

20

【請求項 57】

y がゼロである、請求項 37 乃至 52 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 58】

R_4 が単環、二環、又は少なくとも 1 つの酸素原子又は窒素原子を含む置換単環又は置換二環から選択される、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

R_4 がクロマン、テトラヒドロピラン、キノリン、テトラヒドロキノリン、及びフェニルから選択される、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 60】

R_4 がフェニル、テトラリン、インダン、イソキノリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロピラン及びその置換対応物から選択される、請求項 57 に記載の化合物。

30

【請求項 61】

y が 1 であり R_4 がジフルオロフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、クロロフルオロフェニル、ピリジン-3-イル及びピラジン-3-イルから選択される、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 62】

y がゼロであり R_4 がクロマン-4-イル、3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -オン-4-イル、2, 3-ジヒドロインデン-1-オン-4-イル及びそのフルオロ置換対応物から選択される、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 63】

y がゼロであり R_4 がイソキノリン-8-イル又は 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-イルである、請求項 55 に記載の化合物。

40

【請求項 64】

薬学的に許容される担体と請求項 1 乃至 16 又は 37 乃至 52 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの治療有効量の化合物を含んでいる医薬品組成物。

【請求項 65】

ヤヌス・キナーゼ 3 の阻害に依存する障害の治療方法であり、こういった治療を必要とする被験者に治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む治療方法。

【請求項 66】

ヤヌス・キナーゼ 3 の阻害に依存する障害の治療方法であり、こういった治療を必要と

50

する被験者に治療有効量の請求項 37 に記載の化合物を投与することを含む治療方法。

【請求項 67】

該障害が自己免疫疾患、炎症性疾患、脂肪細胞媒介型疾患、癌、血液悪性腫瘍、臓器移植拒絶反応、又は心疾患から選択される、請求項 65 又は 66 に記載の方法。

【請求項 68】

該障害が臓器移植拒絶反応である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

該臓器移植が腎臓移植である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 70】

該障害が非血液悪性腫瘍である、請求項 65 又は 66 に記載の方法。

10

【請求項 71】

該障害が結腸癌、膵臓癌又はリンパ腫である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

該障害が乾癬又は関節リウマチである、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 73】

該障害が乾燥性角結膜炎である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 74】

該障害が心疾患である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 75】

該血液悪性腫瘍が慢性骨髄性白血病又は未分化大細胞リンパ腫である、請求項 67 に記載の方法。

20

【請求項 76】

該障害が喘息である、請求項 65 又は 66 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は免疫抑制剤として有用なプリン及びイミダゾピリジン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

自己免疫疾患の治療や臓器・組織拒絶反応の予防において、免疫の抑制は重要な臨床的アプローチである。アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムスを含む臨床的に利用可能な免疫抑制剤は効果的ではあるものの、腎毒性、高血圧、胃腸障害、歯肉炎を含む望ましくない副作用を引き起こすことが多い。チロシンキナーゼ Jak3 の阻害剤が免疫抑制剤として有用であることが知られている（米国特許第 6313129 号（特許文献 1）を参照のこと）。

30

【0003】

非受容体細胞内チロシンキナーゼのヤヌス・キナーゼ（Jak）ファミリーのメンバーはサイトカインシグナル伝達の構成要素である。現在に至るまで 4 つのファミリーメンバーである Jak1、Jak2、Jak3、Tyk2 が同定されている。Jak はサイトカイン受容体を媒介した細胞内シグナル伝達において重要な役割を果たしている。サイトカインがその受容体に結合すると、Jak が活性化されて受容体がリン酸化され、その他のシグナル分子、特に転写シグナル伝達物質／活性化因子（STAT）ファミリーメンバーのための結合部位を形成する。Jak1、Jak2、Tyk2 の発現は比較的偏在的であるが、Jak3 の発現は時間的、空間的に制御されている。Jak3 は造血系の細胞において多く発現し、ナチュラルキラー（NK）細胞及び胸腺細胞において構成的に発現され、又、T 細胞、B 細胞、骨髄細胞で誘導的に発現される（Ortmann 他 1999 年及び Yamaoka 他（2004 年）の文献にて概説）。また、Jak3 は肥満細胞でも発現し、その酵素活性は IgE 受容体／FcεRI の架橋により増強される（Malaviya 及び Uckum 1999 年）。

40

【0004】

特定の経口有効性 Jak3 阻害剤である CP-690550 が効果的な免疫抑制剤として作用し、心

50

臓移植のマウスモデルや腎臓移植の霊長類モデルにおける動物の生存を長引かせることが証明されている（Changelian他2003年）。

【0005】

更に、異常なJak3活性は白血病型皮膚T細胞リンパ腫（セザリー症候群）や小児癌で最も一般的な急性リンパ芽球性白血病（ALL）と関連付けられている。Jak3阻害物質の同定は、白血病及びリンパ腫の治療における新しい臨床的アプローチの基礎を成した（Cetkovic-Cvrlje, Marina; Uckun, Faith M., 「白血病及炎症性疾患の治療におけるヤヌス・キナーゼ3のターゲッティング」。 Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (2004年) 及び／又はUckun, Faith M.; Mao, Chen. 「炎症性疾患及び白血病の治療における新分子ターゲッティングとしてのチロシンキナーゼ」。 Current Parmaceutial Design (2004年) ）。2つのジメトキシキナゾリン誘導体であるWHI-P131（JANEX-1）とWHI-P154（JANEX-2）が白血病細胞におけるJak3の選択的阻害物質であると報告されている（Sudbeck他1999年）。

10

【0006】

Jak3は肥満細胞媒介型アレルギー反応や炎症性疾患にも関係していることが証明されており、喘息やアナフィラキシー等の適応症のターゲットとなる。

【特許文献1】米国特許第6313129号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

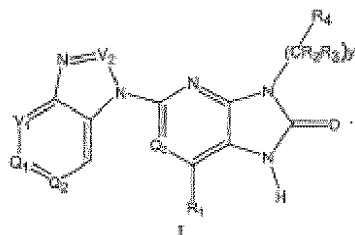
20

従って、Jak3を阻害する化合物は白血病やリンパ腫等の適応症、臓器及び骨髓移植拒絶反応、肥満細胞媒介型アレルギー反応や炎症性疾患や障害に有用である。

【課題を解決するための手段】

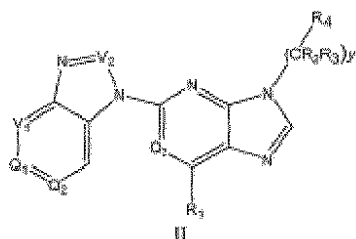
【0008】

一般式I及びIIで表される化合物がJak3の強力な選択阻害物質であることが判明した。



30

及び



40

【0009】

これらの化合物中において、

Q_1 及び Q_2 は CX_1 、 CX_2 及び窒素から成る群から独立して選択され、

Q_3 はN又はCHであり、

X_1 及び X_2 は水素、 (C_1-C_6) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ニトロ、カルボキサミド、及びメチルスルホニルから成る群から独立して選択され、

V_1 及び V_2 はCH及びNから独立して選択され、

R_1 は水素とメチルから成る群から選択され、

y はゼロ又は1、2及び3から選択された整数であり、

50

R_2 及び R_3 は水素と (C_1-C_6) アルキルから成る群から (CR_2R_3) ごとに独立して選択され、 R_4 はアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アルキル、置換ヘテロシクリル、及び置換アリールから成る群から選択される。

【0010】

これらの属のメンバーはJak3の活性の阻害に有用であることから、臨床的な免疫抑制が望ましい適応症や血液癌の治療に有用である。

【0011】

別の態様において、本発明は治療有効量の一般式I又は一般式IIの少なくとも1つの化合物、又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬品組成物に関する。

10

【0012】

別の態様において、本発明はJak3チロシンキナーゼの媒介による応答を変化させることによる治療方法に関する。本方法は一般式I又はIIの少なくとも1つの化合物をJak3と接触させることを含む。

【0013】

更に別の態様において、本発明は免疫系の抑制を必要とする被験者の免疫系を抑制する方法に関し、治療有効量の一般式I又はIIの少なくとも1つの化合物を被験者に投与することを含む。

【0014】

移植手術後の組織又は臓器拒絶反応の予防又は治療、及び免疫系の異常活動から起こる疾患や障害、特に自己免疫疾患及び障害の予防と治療には免疫系の活動を抑制することが望ましい。例示としての自己免疫疾患には移植片対宿主病 (GVHD)、インシュリン依存性糖尿病 (I型)、橋本甲状腺炎及びグレーブス病、悪性貧血、アジソン病、慢性活動性肝炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リュウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、乾癬、強皮症、重症筋無力症が含まれる。

20

【0015】

本発明の化合物は肥満細胞媒介型アレルギー反応及び炎症に関連した疾患や障害の予防や治療に有用である。

【0016】

Jak3阻害物質が有用なその他の適応症には白血病とリンパ腫が含まれる。

30

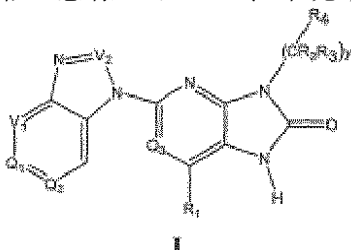
【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本明細書全体を通し、置換基は導入する際に定義され、その定義は維持される。

【0018】

第1態様において、本発明は一般式I:



40

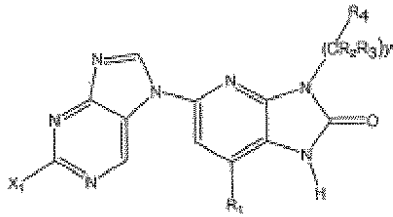
を有するプリン及びイミダゾピリジノンに関する。

【0019】

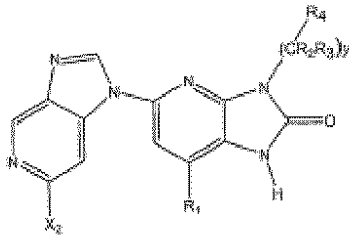
I属のメンバーはQとVの値に基づき便宜上、亜属に分割することができる。Q₁が炭素、Q₂が窒素、V₁が窒素、V₂が炭素の場合、プリン結合プリン及びイミダゾ[4, 5-b]ピリジノン亜属となる。Q₁が炭素、Q₂が窒素、V₁とV₂の両方が炭素の場合、イミダゾ[5, 4-c]ピリジン結合プリン及びイミダゾ[4, 5-b]ピリジノン亜属となる。Q₁とQ₂が炭素、V₁とV₂の両方が炭素の場合、ベンズイミダゾール結合プリン及びイミダゾ[4, 5-b]ピリジノン亜属となる。Q₁とQ₂が炭素、V₁が炭素、V₂が窒素の場合、ベンゾトリアゾー

50

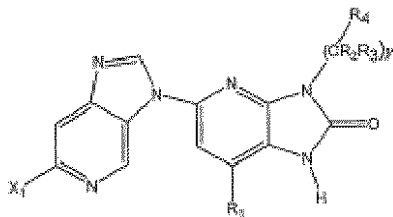
ル結合プリンおよびイミダゾ[4, 5-b]ピリジノン亜属となる。属は Q_3 に基づいても同様に分割可能である。 Q_3 が窒素の場合、プリン、イミダゾ[5, 4-c]ピリジン、ベンズイミダゾール又はベンゾトリアゾール結合プリン亜属となる。 Q_3 が炭素の場合、プリン、イミダゾ[5, 4-c]ピリジン、ベンズイミダゾール又はベンゾトリアゾール結合イミダゾ[4, 5-b]ピリジノン亜属となる。これら亜属の構造は以下に示す。



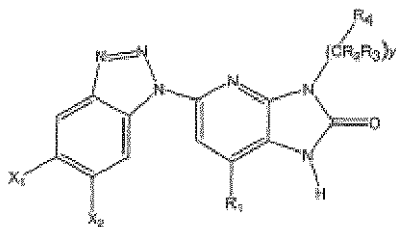
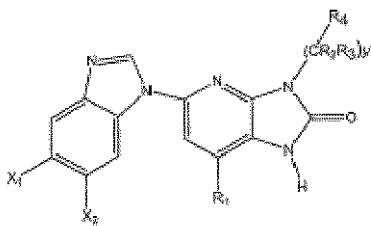
10



20



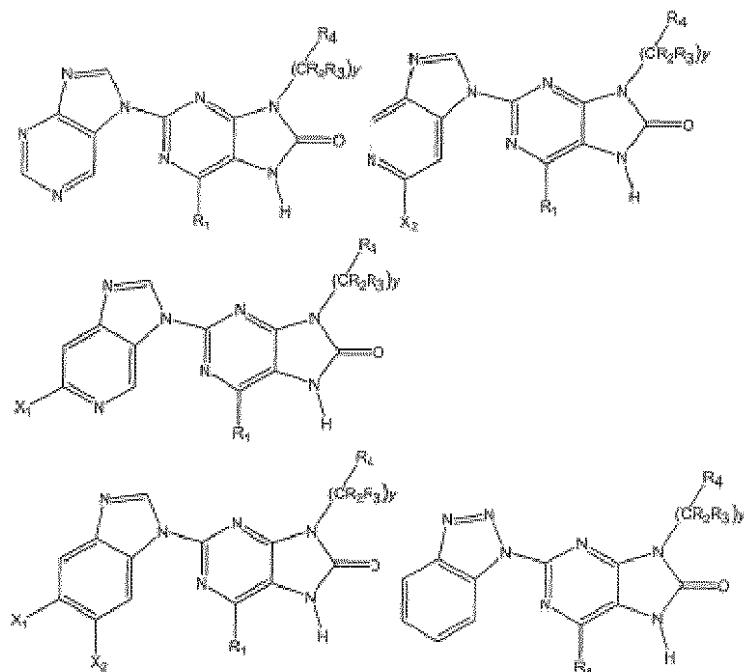
30



【0020】

40

Q_3 が窒素の場合、プリン、イミダゾ[5, 4-c]ピリジン、ベンズイミダゾール又はベンゾトリアゾール結合プリン亜属となる。

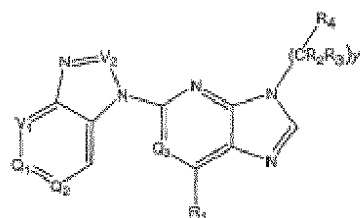


10

【0021】

本発明の別の態様において、本発明は一般式IIを有するプリンとイミダゾピリジンに関連する。

20



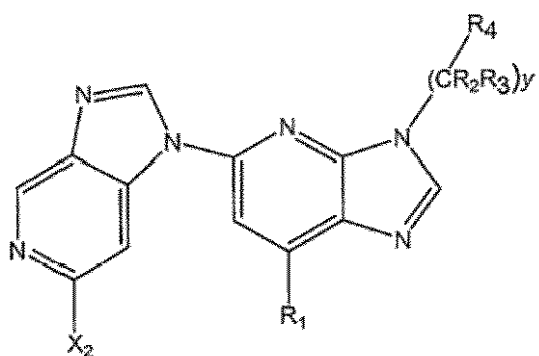
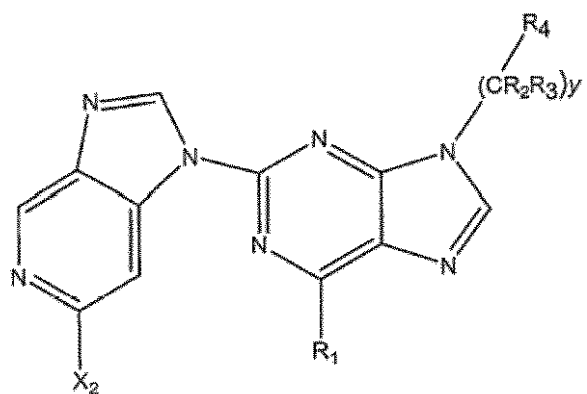
II

【0022】

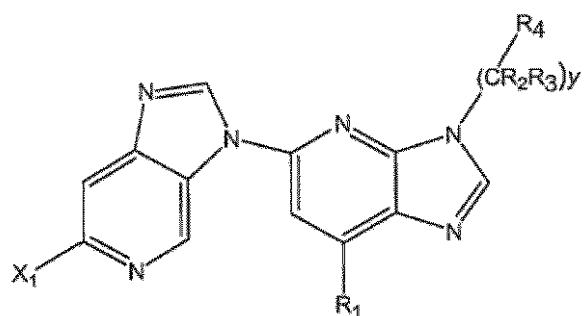
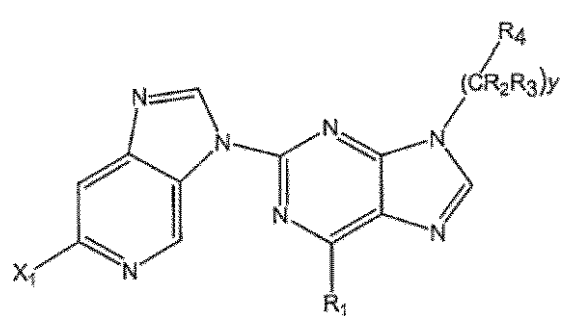
II属のメンバーはQとVの値に基づいて同様に亜属に分割することができる。Q₁が炭素、Q₂が窒素、V₁が窒素、V₂が炭素の場合、プリン結合プリン及びイミダゾ[4, 5-b]ピリジン亜属となる。Q₁が炭素、Q₂が窒素、V₁とV₂の両方が炭素の場合、イミダゾ[5, 4-c]ピリジン結合プリン及びイミダゾ[4, 5-b]ピリジン亜属となる。Q₁、Q₂、V₁、V₂が全て炭素の場合、ベンズイミダゾール結合プリン及びイミダゾ[4, 5-b]ピリジン亜属となる。Q₁、Q₂、V₁が炭素で、V₂が窒素の場合、ベンゾトリアゾール結合プリン及びイミダゾ[4, 5-b]ピリジン亜属となる。属はQ₃に基づいても同様に分割することができる。Q₃が窒素である場合、プリン、イミダゾ[5, 4-c]ピリジン、ベンズイミダゾール又はベンゾトリアゾール結合プリン亜属となる。Q₃が炭素の場合、プリン、イミダゾ[5, 4-c]ピリジン、ベンズイミダゾール又はベンゾトリアゾール結合イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

30

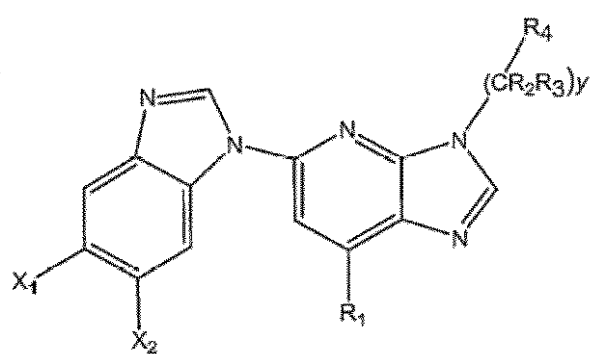
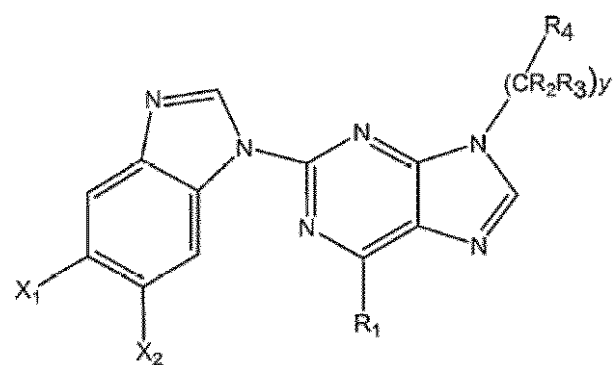
40



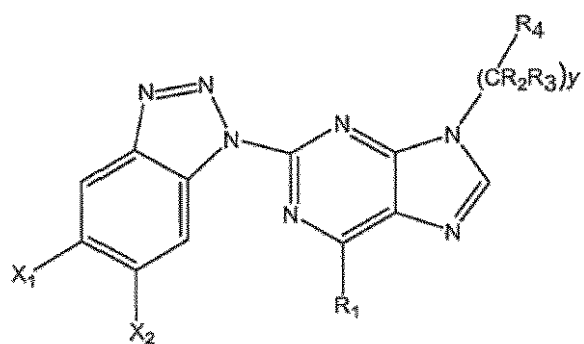
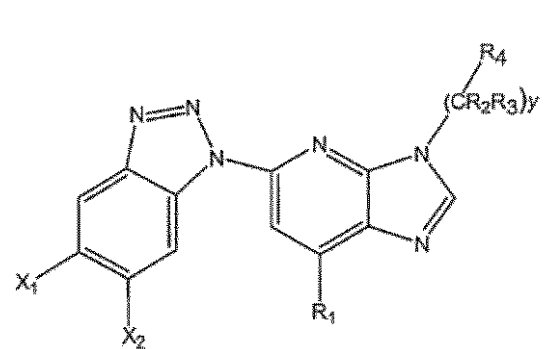
10



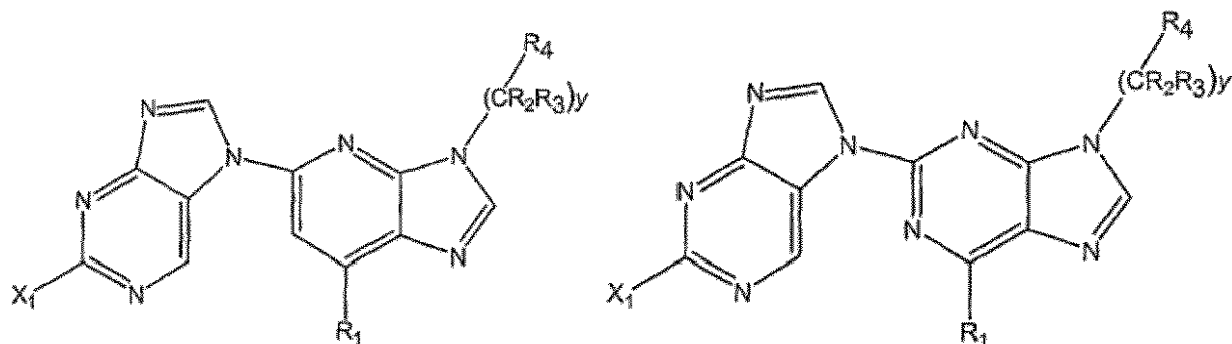
20



30



40



10

【0023】

特定の実施形態において、 X_1 及び X_2 は水素、シアノ、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキサミド、及びメチルから選択され、その他の実施形態において R_1 はHである。一下位区分において、 y はゼロ、別の下位区分において y は1又は2であり R_2 及び R_3 は水素又はメチルである。 R_4 の例にはシクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジン、オキセパン、ベンゾオキセパン、ジヒドロシクロペンタピリジン、フェニル、テトラリン、インダン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロインドール、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、クロマン、イソクロマン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ジヒドロピラン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾチオフェン、フラン、ジヒドロピラノ[2, 3-b]ピリジン（下例参照のこと）、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロチオピラン（チアン）、チオクロマン（ジヒドロベンゾチイン）、チオクロマン-1, 1-ジオキシド、テトラヒドロナフタレン、オキサビシクロオクタン、オキソカン、テトラチオヒドロピラン-1, 1-ジオキシド、テトラチオヒドロピランオキシド、又は1～3個の置換基、例えばハロゲン、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、オキシド及びアセチルを更に有するいずれの上記記載の環が含まれる。 R_4 がアルキル又は置換アルキルである追加例には R_4 がオキサアルキル（アルコキシアアルキル）である亜属が含まれる。

20

【0024】

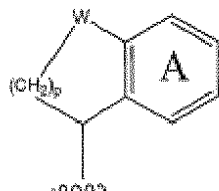
I属の特定の実施形態において、 y は1又は2、 R_2 及び R_3 は水素又はメチル、 R_4 はフェニル、キノリン、ピリジン、ピラジン又は置換フェニル、キノリン、ピリジン又はピラジンである。I属のその他の実施形態において、 y はゼロ、 R_4 はシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ピペリジン、オキセパン、ベンゾオキセパン、ジヒドロシクロペンタピリジン、テトラリン、インダン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロインドール、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、クロマン、ピリジン、ピリミジン、ジヒドロピラン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾチオフェン、フラン、ジヒドロピラノ[2, 3-b]ピリジン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロチオピラン（チアン）、チオクロマン（ジヒドロベンゾチイン）、チオクロマン-1, 1-ジオキシド、テトラヒドロナフタレン、オキサビシクロオクタン、オキソカン、テトラチオヒドロピラン-1, 1-ジオキシド、テトラチオヒドロピランオキシド、又は上記リストの置換環である。更に別の実施形態において、(a) y はゼロ、 R_4 はシクロペンチル、シクロヘキシル、オキセパン、ジヒドロシクロペンタピリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロキノリン、クロマン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、ジヒドロピラノ[2, 3-b]ピリジン、テトラヒドロキノキサリンから選択され各自任意でヒドロキシ、オキソ、又はハロゲンで置換される；又は(b) y は1又は2、 R_2 及び R_3 は水素又はメチル、 R_4 はフェニル、ピリジン、ピラジンから選択され、各自任意でハロゲンと置換される。 y がゼロの場合、 R_4 はテトラヒドロピラン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、4-オキソシクロヘキシル、オキセパン-4-イル、クロマン-4-イル又はフルオロ置換クロマン-4-イルであってもよい。鏡像異性体は共に活性であるが、クロ

30

40

50

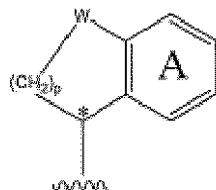
マンの4位の炭素が(R)構造である化合物のほうが強力であるようである。yがゼロである上記記載の亜属の一部を、 R_4 を



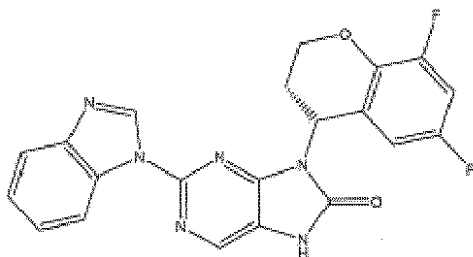
として表すこともできる。

【0025】

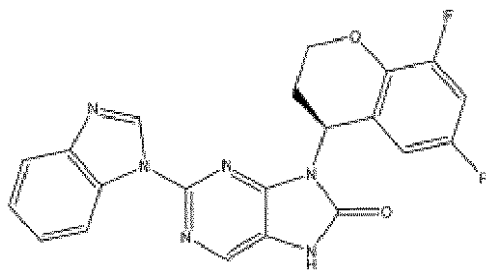
この式において、Wは CH_2 、 $C=O$ 、 $CHOH$ 、又はO、pは1、2又は3、Aは1又は2個の窒素を含む6員芳香族複素環、任意で1つ又は2個のフッ素で置換されたベンゼン環、又は5員複素環である。波線はプリノンへの結合点を示す。Wが $C=O$ である例にはインダノン、テトラロン及びベンゾスベロンが含まれる。Wが CH_2 である例にはインダン、テトラリン及びベンゾシクロヘプタンが含まれる。Wが $CHOH$ である例には置換テトラリンが含まれる。WがOである例にはジヒドロベンゾフラン、クロマン、ベンゾピラン及びベンゾオキセパンが含まれる。前述同様に、アスタリスクで目印をつけた炭素



が(R)構造である化合物は、その対応する(S)構造鏡像異性体よりも強力であると思われる。こういった化合物の例としては



が挙げられ、その対応する(S)構造鏡像異性体である



よりも強力であるが、双方ともにJak3キナーゼ IC_{50} が1マイクロモル未満である。下例にはyが1で R_4 がジフルオロフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、クロロフルオロフェニル、ピリジン-3-イル及びピラジン-3-イルから選択される化合物も含まれる。

【0026】

II属の特定の実施形態において、6,5二環式複素環上の7位及び9位には窒素が存在し、 X_1 は水素、シアノ及びフルオロから選択され、 Q_1 はN、 R_1 はHである。一部の実施形態においてyはゼロ、 R_4 はフェニル、テトラヒドロピラン(例えば、テトラヒドロピラン-4-イル)、イソキノリン(例えば、イソキノリン-8-イル)、テトラヒドロキノリン

(例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-イル)、及びその置換対応物から選択される。別の実施形態において、y は 1、R₄ はジフルオロフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、クロロフルオロフェニル、ピリジン-3-イル及びピラジン-3-イルから選択される。

【0027】

上記記載の親属及びその垂属の範囲に入る全ての化合物がJak3阻害物質として有用である。

定義

【0028】

便宜上及び明確化のために、明細書、実施例及び請求項で使用する特定の用語をここで説明する。

10

【0029】

アルキルは直鎖、分岐、又は環状炭化水素構造とその組み合わせを含むことを意図する。低級アルキルとは 1 から 6 個の炭素原子のアルキル基を示す。低級アルキル基の例にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-及びt-ブチル等が含まれる。好ましいアルキル基はC₂₀以下のアルキル基であり、より好ましくはC₁-C₈アルキルである。シクロアルキルはアルキルの部分集合であり、3 から 8 個の炭素原子の環状炭化水素基を含む。シクロアルキル基の例にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル、又はその他の架橋系等が含まれる。

20

【0030】

C₁からC₂₀の炭化水素にはアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール及びその組み合わせが含まれる。例にはフェネチル、シクロヘキシルメチル、カンホリル及びナフチルエチルが含まれる。

【0031】

アルコキシ又はアルコキシルは酸素を介して親構造に結合した、1 から 8 個の炭素原子の直鎖、分岐、環状構造の基及びその組み合わせを示す。例にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が含まれる。低級アルコキシは 1 から 4 個の炭素を含む基を示す。オキサアルキルは 1 つ以上の炭素（及びその関連する水素）が酸素で置換されたアルキル残基である。例にはメトキシプロポキシ、3, 6, 9-トリオキサデシル等が含まれる。オキサアルキルという用語は当該分野で理解されているように意図されるものである（米国化学会発行のNaming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstractsの段落 196 を参照のこと。ただし段落 127 (a) の制限は除く）。つまり、オキサアルキルと言う用語は酸素が単結合を介してその隣接する原子に結合される（エーテル結合を形成する）ことを示し、カルボニル基で見られるような二重結合酸素を意味しない。

30

【0032】

アシルはカルボニル官能基を介して親構造に結合した、1 から 8 個の炭素原子の直鎖、分岐、環状構造の飽和、不飽和及び芳香族の基及びその組み合わせを示す。アシル残基の 1 つ以上の炭素は親構造への結合点がカルボニルに留まる限り窒素、酸素、硫黄で置換してもよい。例にはアセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が含まれる。低級アシルは 1 から 4 個の炭素を含む基を示す。

40

【0033】

アリール及びヘテロアリールはO、N、Sから選択された0から3個のヘテロ原子を含む5員又は6員芳香族又は芳香族複素環、O、N、Sから選択された0から3個のヘテロ原子を含む二環式の9員又は10員芳香族又は芳香族複素環系、O、N、Sから選択された0から3個のヘテロ原子を含む三環式の13員又は14員芳香族又は芳香族複素環系を意味する。芳香族の6員から14員の炭素環には、例えばベンゼン及びナフタレン、及び本発明の目的のためには、1 つ以上の環が芳香族であるが全てが芳香族である必要はないテトラヒドロナフタレン（テトラリン）、インダン等の縮合部分が含まれる。5員から10員の

50

芳香族複素環には、例えばイミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリジミン、ピラジン、テトラゾール及びピラゾールが含まれる。

【0034】

アリールアルキルはアリール残基がアルキルを介して親構造に結合している置換基を示す。例はベンジル、フェネチル等である。ヘテロアリールアルキルはヘテロアリール残基がアルキルを介して親構造に結合している置換基を示す。例には、例えばピリジニルメチル、ピリミジニルエチル等が含まれる。

【0035】

複素環は1から3個の炭素がN、O、Sから成る群から選択されたヘテロ原子で置換されたシクロアルキル又はアリール残基を意味する。窒素及び硫黄ヘテロ原子を任意で酸化してもよく、窒素ヘテロ原子を任意で四級化してもよい。複素環の例にはピロリジン、ピラゾール、ピロール、インドール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール（一般的には、置換基として生じる場合はメチレンジオキシフェニルと称される）、テトラゾール、モルホリン、チアゾール、ピラジン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、オキサゾール、オキサゾリン、イソキサゾール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が含まれる。更なる例には環状エーテル（架橋環状エーテルを含む）、ラクトン、ラクタム、環状尿素等が含まれる。ヘテロアリールは複素環が芳香族である複素環の部分集合であることに留意しなくてはならない。ヘテロシクリル残基の例には、加えて、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、オキサジアゾリル、トリアゾリル及びテトラヒドロキノリニルが挙げられる。窒素含有複素環は環中に少なくとも1つの窒素を含む複素環であり、その他のヘテロ原子のみならず追加の窒素を含むこともある。窒素含有複素環は単環式、二環式、又は多環式であってもよい。

【0036】

置換アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル等は、各残基の最大3個までのH原子がハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、カルボキシ、カルボアルコキシ（アルコキシカルボニルとも称される）、カルボキサミド（アルキルアミノカルボニルとも称される）、シアノ、カルボニル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルチオ、スルホキシド、スルホン、アシルアミノ、アミジノ、フェニル、ベンジル、ヘテロアリール、フェノキシ、ベンゼンスルホニル、ベンジルオキシ、ヘテロアリールオキシで置換されたアルキル、アリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルを示す。親構造がこういった置換を許容する複素環である場合、用語には酸化物、例えばピリジン-N-オキシド、チオピラニルスルホキシド及びチオピラン-S,S-ジオキシドも含む。上述したように、単一の炭素上の2つの水素をカルボニルで置換してオキソ誘導体を形成してもよい。特筆されるオキソ置換アリール残基にはテトラロン（3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン）及びインドノン（2,3-ジヒドロインデン-1-オン）が含まれる。

【0037】

「ハロゲン」及び「ハロ」という用語はフッ素、塩素、臭素又はヨードを示す。

【0038】

本願で記載の化合物の一部は1つ以上の不斉中心を含む場合があることから(R)又は(S)の絶対立体化学の観点から定義し得る鏡像異性体、ジアステレオマー、及びその他の立体異性体が生じる場合がある。本発明はそのラセミ及び光学的に純粋な形態を含め、

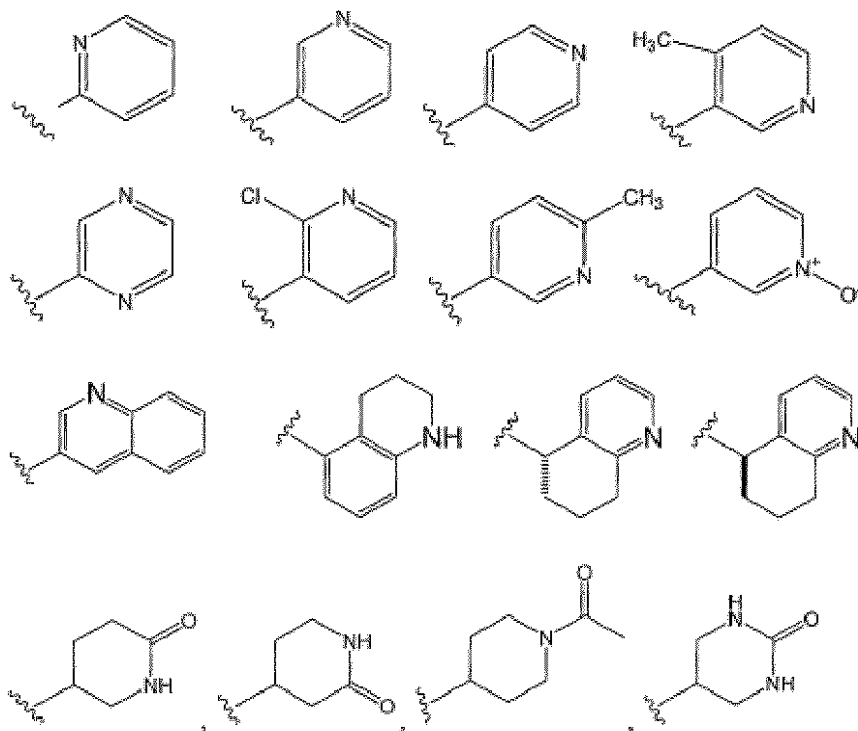
こういった可能な異性体全てを含むことを意図している。光学活性 (R) 及び (S) 異性体はキラルシントン又はキラル試薬を用いて調製してもよく、或いは慣用の技法を用いて分離してもよい。本願に記載の化合物がオレフィン二重結合又はその他の幾何学的非対称中心を含む場合、特に記載がない限り、化合物はEとZ双方の幾何異性体を含むことを意図している。同様に、全ての互変異性体も含まれると意図するものである。ここで登場する炭素-炭素二重結合の構成は便宜上選択したものにとすぎず、特定の構成を指定することを意図するものではない。このため、ここで任意でトランスと描写される炭素-炭素二重結合はZ、E又はこの2つのいずれの比率の組み合わせであってもよい。

【0039】

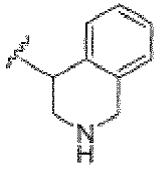
本発明の化合物は放射性標識された形態で存在してもよく、つまり、化合物は通常自然界で見られる原子量又は質量数とは異なる原子量又は質量数を含む1つ以上の原子を含んでもよい。水素、炭素、リン、フッ素、塩素、ヨウ素の放射性同位体には ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I がそれぞれ含まれる。これらの放射性同位体及び／又はその他の原子の放射性同位体を含む化合物は本発明の範囲内にある。トリチウム化つまり ^3H 、及び炭素14つまり ^{14}C 放射性同位体はその調製の容易さと検出性ゆえに特に好ましい。本発明の放射性標識をした化合物は、通常、当業者に周知の方法で調製可能である。便利なことに、こういった放射性標識をした化合物は非放射性標識試薬の代わりに入手の容易な放射性標識をした試薬を用い、実施例で開示の手順を行うことで調製可能である。Jak3酵素活性部位への親和性が高いことから、本発明の放射性標識をした化合物はJAK3分析に有用である。

【0040】

一実施形態において、 R_4 は窒素含有複素環と酸素含有複素環から選択された複素環である。実施例で登場する窒素含有複素環は単環式及び二環式複素環、或いは1つ又は2つの置換基で置換した単環式及び二環式複素環である。 y がゼロでない場合、ヘテロアリアルが R_4 についてのヘテロシクリルの好ましい部分集合である。模範的な窒素含有複素環にはピペリジン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリジン、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、及びその様々な置換誘導体、例えば



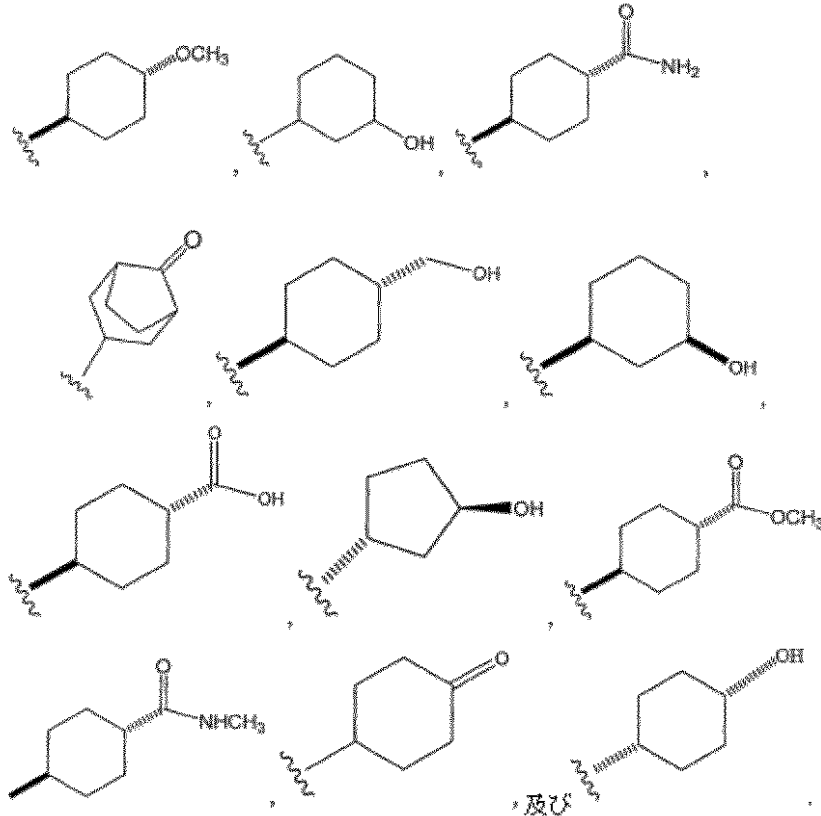
及び



が含まれる。

【0041】

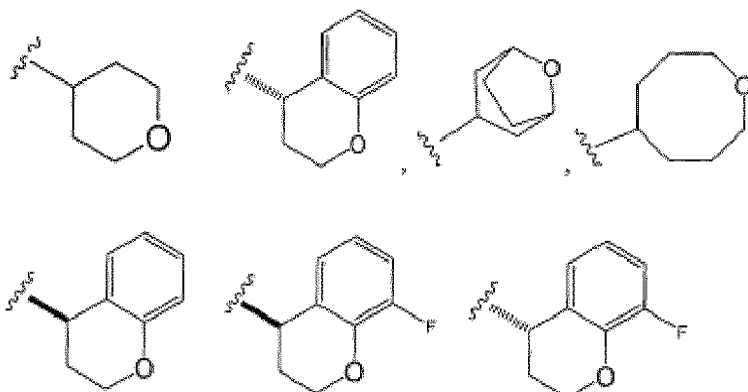
別の実施形態において、 R_4 は置換シクロアルキルである。置換基にはヒドロキシル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、カルボキサミド（アミノカルボニル）、カルボキシ、及びカルボアルコキシが含まれる。置換シクロアルキルには



が含まれる。

【0042】

酸素含有複素環は環内に少なくとも1つの酸素を含む複素環であり、その他のヘテロ原子のみならず追加の酸素を含んでもよい。模範的な酸素含有複素環にはテトラヒドロピラン、クロマン、ピラン、オキソカン及びその様々な置換誘導体、例えば



が含まれる。

化学合成

【0043】

「保護」「脱保護」及び「保護された」官能基に関連した用語が本願全体を通して登場する。こういった用語は当業者には十分に理解されるものであり、一連の試薬を用いた連続処理を伴うプロセスとの関連で使用される。その意味で、保護基とはそのままでは反応を起こしてしまい、反応が望ましくないプロセス工程中に官能基をマスクするために使用される基を示す。保護基によりその工程での反応は防止されるが、続いて保護を外すことで元の官能性を顕在化させてもよい。保護を外す、つまり「脱保護」は官能性が障害となる反応の終了後に行う。このため、一連の試薬を指定すると、本発明のプロセスのように、当業者は「保護基」として適切な基をすぐに想定することが可能である。これを目的とした適切な基はT.W.Greeneによる「有機合成における保護基」(John Wiley & Sons, New York, 1991年)等の化学分野における標準的な教科書で論じられており、参照により本願に組み込まれる。

10

【0044】

有機化学者が利用する省略記号の総合リストはJournal of Organic Chemistryの各巻の第1刊に記載されている。リストは通常は「Standard List of Abbreviations」とタイトルの付いた表に載っており、参照により本願に組み込まれる。

【0045】

概して、本発明の化合物は例えば、入手の容易な原材料、試薬、慣用の合成手順を用いて以下に記載するような一般的な反応スキームで説明されるような方法又はその変形により調製することができる。こういった反応においてはそれ自体が既知である別形を利用することも可能であるが、本願では触れない。例えば適切に置換したベンズイミダゾール環化合物の場合の原材料は市販のものであっても実施例に記載のような合成のものであってもよく、或いは当業者に周知の方法で得てもよい。

20

【0046】

本発明は活性薬剤として本願に記載の化合物を含む医薬品組成物を更に提供する。

【0047】

本願で述べるところの「医薬品組成物」とは本願に記載の1つ以上の化合物又は生理学的に許容されるその塩又はその溶媒と生理学的に適切な担体及び賦形剤等のその他の化学成分との調剤を示す。

30

【0048】

従って、本発明による使用のための医薬品組成物は、1つ以上の生理学的に許容される、賦形剤や助剤を含む担体を用いて慣用の方法で処方してもよく、賦形剤や助剤により薬学的に使用可能な調剤への活性化合物の加工が円滑になる。適切な処方を選択した投与経路に依存する。

【0049】

Jak3を阻害する化合物を医薬品組成物として処方し、選択した投与経路つまり経口又は非経口、静脈内、筋肉内、局所的、経皮的又は皮下経路にあわせた様々な剤形で人間の患者等の哺乳類の被験者に投与することが可能である。

【0050】

経口投与の場合、化合物は活性化合物と当該分野で周知の薬学的に許容される担体とを混合することで簡単に処方することができる。こういった担体により、患者による経口摂取向けに本発明の化合物を錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液等に処方可能となる。経口使用の場合の薬剤は固形賦形剤を用いて、任意で得られた混合物をすりつぶし、必要なら適切な助剤を添加した後に顆粒混合物を加工して錠剤又は糖衣錠の核を得ることで調製可能である。適切な賦形剤は、特に、乳糖、蔗糖、マンニトール、又はソルビトールを含む糖類等の充填剤、例えばトウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボメチルセルロースナトリウム等のセルロース調合物、及び／又はポリビニルピロリドン(PVP)等の生理学的に許

40

50

容される重合体である。必要ならば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸又はアルギン酸ナトリウムといったその塩等の崩壊剤を添加してもよい。

【0051】

加えて、本発明の化合物の胃内環境への曝露防止が望ましいことから、腸溶コーティングが有用な場合もある。

【0052】

経口で使用可能な医薬品組成物にはゼラチンと可塑剤、例えばグリセロールとソルビトールから成る軟性の密閉カプセルのみならずゼラチンから成る押し込み型カプセルを含む。押し込み型カプセルは乳糖等の充填剤、デンプン等のバインダ、タルク又はステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤及び任意で安定剤と混合された活性成分を含有してもよい。

10

【0053】

軟カプセルにおいては、活性化合物を脂肪油、液状パラフィン、又は液状ポリエチレングリコール等の適切な液体に溶解又は懸濁させてもよい。加えて、安定剤を添加してもよい。経口投与用の処方は全て選択した投与経路に適した投与量でなくてはならない。

【0054】

注射の場合、本発明の化合物は水溶液中、好ましくはハックス液又はリンゲル液等の生理学的に適合性のある緩衝液又は生理食塩緩衝液等中に処方してもよい。経粘膜的及び経皮的投与の場合、浸透させる障壁に適した浸透剤を組成物に使用してもよい。DMSO又はポリエチレングリコールを含むこういった浸透剤は当該分野において知られている。

【0055】

吸入投与の場合、本発明による使用の化合物は加圧バック又は噴霧器からのエアロゾル噴霧という形でジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオエタン又は二酸化炭素等の適切な推進剤を用いて簡便に送達する。加圧エアロゾルの場合、投与単位は定量を送達可能な弁を設けることで決定される。吸入器又は吸引器で使用する例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジは化合物と乳糖又はデンプン等の適切な粉末基材との粉末混合物を含有させて処方してもよい。

20

【0056】

非経口投与用の医薬品組成物には水溶性の活性成分の水溶液が含まれる。加えて、活性成分の懸濁液を適切な油状注射懸濁剤として調製してもよい。適切な脂溶性溶剤又はビヒクルにはゴマ油等の脂肪油、又はオレイン酸エチル、トリグリセリド又はリポソーム等の合成脂肪酸が含まれる。水性注射懸濁液はカルボキシメチルセルロールナトリウム、ソルビトール又はデキストラン等の、懸濁液の粘度を上昇させる物質を含有していてもよい。任意で、懸濁液は化合物の溶解度を上昇させる適切な安定剤又は薬剤も含有していてもよく、これにより高濃度の溶液の調製が可能となる。

30

【0057】

本発明の化合物は、例えばココアバター又はその他のグリセリド等の慣用の坐薬基材を用いて坐薬又は停留浣腸剤等の直腸用組成物にも処方することができる。

【0058】

また、治療する病態の重症度と反応性に応じ、投薬は数日から数週間又は治癒するまで又は病状の緩和まで続く治療の中での、徐放性組成物の一回投与である可能性もある。投与する組成物の量は、当然ながら、治療する被験者、疾患の重症度、投与方法、処方をする医師の判断を含む多くの要因に依存する。本発明の化合物は一日あたりの投与量0.001~2500mg/kgで経口又は注射にて投与することができる。成人の投与範囲は通常0.005mg~10g/日である。個別単位で提供される錠剤又はその他の剤形は本発明の化合物をその投与量又はその複数倍で有効な量、例えば、単位あたり5mg~500mg、通常は10mg~200mg前後含有しており便利である。患者に投与する化合物の正確な量は担当医師の責任である。しかしながら、使用する投与量は患者の年齢や性別、治療対象の正確な疾患、及びその重症度を含む数々の要因に依存する。また、投与経路は病態やその重症度に大きく依存する。

40

【0059】

50

本願で使用の、又、当業者には理解でき得る「化合物」という記載はその化合物の塩、溶媒和物及び包接錯体を含むことを意図している。「溶媒和物」という用語は固体状の一般式I又はIIの化合物を示し、適切な溶媒の分子は結晶格子中に取り込まれている。治療のための投与に適した溶媒は薬剤の投与量で生理学的に耐容なものである。治療のための投与に適した溶媒の例はエタノールと水である。溶媒が水の場合、溶媒和物は水和物と称される。通常、溶媒和物は化合物を適切な溶媒に溶解させ、冷却又は逆溶媒を用いて溶媒和物を単離することで生成される。溶媒和物は、典型的には、周囲条件下で乾燥又は共沸する。包接錯体はRemingtonの第19刷「The Science and Practice of Pharmacy」1995年、第1巻の176～177ページ目に記載されており、参照により本願に組み込まれる。最も一般的に利用される包接錯体はシクロデキストリンを伴うものであり、シクロデキストリン錯体は天然、合成を含め全て、請求項に明確に含まれる。

10

【0060】

「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される、無機酸及び無機塩基及び有機酸及び塩基を含む非毒性の酸又は塩基から調製された塩を示す。本発明の化合物が塩基性である場合、塩は無機及び有機酸を含む薬学的に許容される非毒性の酸から調製される。本発明の化合物に適した薬学的に許容される酸付加塩には酢酸、ベンゼンスルホン（ベシレート）酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等の酸付加塩が含まれる。化合物が酸性側鎖を含む場合、本発明の化合物に適した薬学的に許容される塩基付加塩にはアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛から成る金属塩又はリジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、塩素、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）及びプロカインから成る有機塩が含まれる。

20

【0061】

ここで使用の「予防」という用語は発病を未然に防ぐ又は鈍らせるために前もって薬剤を投与することを示す。（本発明の方法請求項が対象とするところの）医療従事者は「予防」という用語が絶対的なものではないことを認識している。医療分野においては、薬物を予防的に投与して発病の可能性や重症度を実質的に低下させることを示すと理解され、これが本願で意図する意味である。

30

【0062】

上記で特に記載した成分に加えて、本発明の処方には問題となっているタイプの処方を考慮にいたしたその他の慣用の薬剤を含めてもよく、例えば、経口投与に適したものには着香料が含まれる。

【0063】

組成物は包装装置やディスペンサで供してもよく、これらは活性成分を含有する1つ以上の単位投与形を含んでいてもよい。包装装置の例にはブリスターパック等の金属又はプラスチック箔及び吸気用の噴霧器が含まれる。包装装置又はディスペンサに投与についての注意書きを添付してもよい。また、適合性のある製剤用担体に処方した本発明の化合物を含む組成物を適応症状の治療のために適切な容器に格納しラベリングしてもよい。

40

適応症

【0064】

本発明の化合物はJak3の活性又はJak3媒介活性の阻害に有用であり、又、骨髓及び腎臓移植を含む組織及び臓器移植においての免疫抑制剤として、及び自己免疫疾患、炎症性疾患、それから発症する合併症の治療において有用である。

【0065】

超急性、急性、慢性臓器移植拒絶反応を治療することができる。超急性拒絶反応は移植後数分以内に発症する。急性拒絶反応は、通常、移植後6～12ヶ月以内に発症する。超急性及び急性拒絶反応は免疫抑制剤で治療した場合、一般的には治療可能である。慢性拒

50

絶反応は臓器機能の段階的な喪失を特徴とし、移植後、いつ起こるかわからないことから移植者にとっての目下の懸念事項である。

【0066】

約75種類の自己免疫疾患が知られており、これらは臓器特異性自己免疫疾患（主に1つの臓器だけが対象）と非臓器特異性自己免疫疾患（複数の臓器が影響を受ける）の2つのタイプに分類される。

【0067】

臓器特異性自己免疫疾患の例は膵臓に影響を及ぼすインシュリン依存性糖尿病（I型）、甲状腺に影響を及ぼす橋本甲状腺炎及びグレーブス病、胃に影響を与える悪性貧血、副腎に影響を与えるクッシング病及びアジソン病、肝臓に影響を与える慢性活動性肝炎、多

10

【0068】

非臓器特異性自己免疫疾患は関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症である。

【0069】

1型糖尿病は自己反応性T細胞のランゲルハンス島のインシュリン分泌β細胞に対する選択的攻撃の結果として起きる。この疾患でJak3をターゲットとすることは、Jak経路をシグナル伝達する複数のサイトカインがT細胞媒介のβ細胞自己免疫破壊に関係していると知られているとの観察に基づくものである。実際、Jak3阻害物質、JANEX-1はI型糖尿病のNODマウスモデルにおける自己免疫性糖尿病の自然発症を予防することが証明されている。

20

【0070】

移植片対宿主病（GVHD）は同種骨髄移植（BMT）に続いて発症することの多いドナーT細胞イニシエート型の病態である。ドナーT細胞がGVHDの主要メディエータかつエフェクタであることがしっかりとした実験的及び臨床的研究により実証されている。Jak3はGVHDの誘発において重要な役割を果たし、Jak3阻害物質であるJANEX-1での治療によりGVHDの重篤度が軽減されることが証明されている（Cetkovic-CvrIje及びUcken, 2004年で概説）。

【0071】

肥満細胞はJak3を発現し、Jak3は炎症性メディエータの放出を含むIgE媒介型肥満細胞反応の主要調節因子である。Jak3は肥満細胞媒介型アレルギー反応の治療の有効なターゲットであることが証明されている。

30

【0072】

肥満細胞の活性化に関連したアレルギー性疾患にはアレルギー性鼻炎（花粉症）、アレルギー性蕁麻疹（蕁麻疹）、血管性浮腫、アレルギー性喘息、アナフィラキシー、つまり「アナフィラキシーショック」等のタイプI即時型アレルギー反応が含まれる。こういった疾患は例えば本発明のJak3阻害物質の投与によるJak3活性の阻害により治療、予防される。

【0073】

本発明においては、Jak3阻害物質を予防的に、つまり急性アレルギー反応の発症に先立って、或いは反応の発症後、或いは両方で投与してもよい。

40

【0074】

組織及び臓器の炎症は広範囲の障害及び疾患で様々な形で発生し、受容体のサイトカインファミリーの活性化から生じる。Jak3の活性化に関連した模範的な炎症性疾患には被爆による皮膚炎、喘息、アレルギー性炎症及び乾燥性角結膜炎等の慢性炎症が含まれるが、これに限定はされない。

【0075】

本発明の化合物は皮膚癌及びリンパ腫や白血病等の血液悪性腫瘍を含む特定の悪性腫瘍の治療にも有用である。リンパ腫の一例は未分化大細胞リンパ腫（ALCL）である。本発明のJak3阻害物質のALCLの治療への実用性はLai, R. 他による研究により実証されている。J

50

ak3の活性は未分化大細胞リンパ腫におけるALK発現に大きく関連している。Human Pathology (2005年) 36巻 939-944ページ, Harrington他VX-680, 「強力で選択的な小分子Auroraキナーゼの阻害剤, in vivoでの腫瘍成長抑制」。Nature Medicine (2004年) 3巻, 262-267ページ。ともに参照により本願に全て組み込まれる。

【0076】

白血病の一例は慢性骨髄性白血病 (CML) である。本発明のJak3阻害物質のCMLの治療における実用性は上で引用のHarringtonその他による研究により実証されている。上記記載の研究は、更に、急性骨髄性白血病 (AML) の治療を生体内実験により実証した。

【0077】

本発明の化合物は、膵臓癌及び結腸癌を含む非血液悪性腫瘍の治療にも有用である (Harrington他, op. cit. for in vivo試験を参照のこと)。

【0078】

これに加え、本発明のJak3阻害物質は心疾患の治療にも有用である。

【0079】

以下の実施例は本発明を更に説明するものであり、例示を目的としたものにすぎず、開示の発明を制限すると見なすべきではない。

【実施例】

【0080】

以下の省略記号及び用語は本願全体を通して指定の意味を有する。

A c = アセチル

B u = ブチル

D C M = ジクロロメタン = 塩化メチレン = CH_2Cl_2

D E A D = アゾジカルボン酸ジエチル

D I C = ジイソプロピルカルボイミド

D I E A = N, N-ジイソプロピルエチルアミン

D M F = N, N-ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

E A (E t O A c) = 酢酸エチル

G C = ガスクロマトグラフィー

h = 時間

H O A c = 酢酸

H O B t = ヒドロキシベンゾトリアゾール

M e = メチル

P d (d p p f) $_2\text{Cl}_2$ = [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム

P h = フェニル

P h O H = フェノール

R T = 室温

s a t ' d = 飽和

s - = 第2級

t - = 第3級

T B D M S = 第3級ブチルジメチルシリル

T F A = トリフルオロ酢酸

T H F = テトラヒドロフラン

T M O F = オルトギ酸トリメチル

T M S = トリメチルシリル

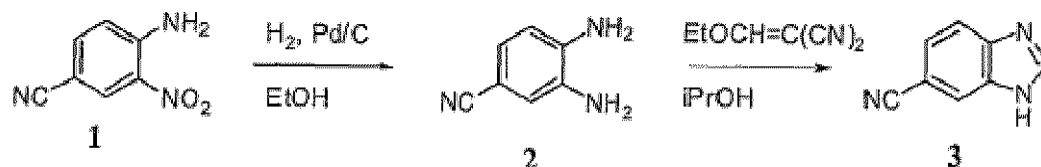
t o s y l = パラトルエンシルホニル

T r t = トリフェニルメチル

実施例1-15は本発明の特定の前駆体および中間体の合成について説明する。

【0081】

実施例 1 3, 4-ジアミノベンゾニトリルの合成



【0082】

4-アミノ-3-ニトロベンゾニトリル(1)(3.0g)のエタノール(80ml)溶液に窒素が5分間流入された。パラジウム炭素(10%, 300mg)が添加され、該混合物は水素で飽和された。該混合物は水素バルーン下で7時間攪拌された。該混合物は窒素が流入されセリットによってろ過された。該ろ液は減圧下で濃縮され表題化合物3, 4-ジアミノベンゾニトリル(2)が得られた。

10

【0083】

実施例 2: 3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルの合成

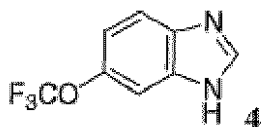
【0084】

3, 4-ジアミノベンゾニトリル(2)(1.0g)および(エトキシメチレン)マロノニトリル(1.4g)の混合物が50ml イソプロピルアルコール中で16時間還流された。該混合物は減圧下で濃縮され表題化合物3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル(3)が得られた。

【0085】

20

実施例 3: 6-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの合成



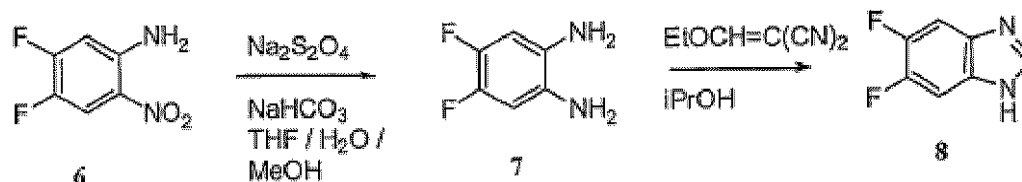
【0086】

4-アミノ-3-ニトロベンゾニトリル(1, 実施例1, 2)から3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル(3)を作る際に用いられたのと同じ手順を用いて、6-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(4)が2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン(5)から2段階で合成された。

30

【0087】

実施例 4: 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの合成



【0088】

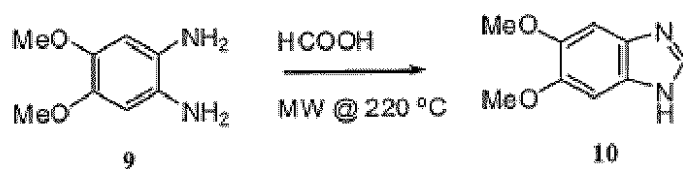
4, 5-ジフルオロ-2-ニトロアニリン(6)(1.0g)の30ml THF溶液は、6gのNa₂S₂O₄および3gのNaHCO₃の30ml水溶液で処理された。水溶液の添加の後、メタノール(10ml)が混合物を均質にするために添加された。混合物は2時間攪拌され、100mlの酢酸エチルおよび100mlの水で希釈された。有機層が分離され、水層は100mlのジクロロメタンで再度抽出された。集めた有機層は硫酸ナトリウム上で乾燥され、ろ過され、そして濃縮され、粗中間体4, 5-ジフルオロベンゼン-1, 2-ジアミン(7)が得られた。該中間体は(エトキシメチレン)マロノニトリル(1.1g)と共に25ml イソプロピルアルコール中で16時間還流された。該混合物は減圧下で濃縮され結果粗生成物は水中でけん濁されろ過された。該沈殿物は水で洗浄され風乾されて380mgの5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(8)が得られた。

40

50

【0089】

実施例5：5, 6-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの合成



【0090】

表題化合物5, 6-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(10)は、マイクロ波中で4, 5-ジメトキシ-1, 2-フェニレンジアミンジヒドロクロライド(9)蟻酸溶液を220 °Cに加熱した後、減圧下で濃縮することにより合成された。

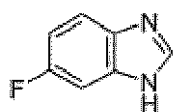
10

【0091】

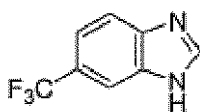
実施例6：6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(11)および6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(12)の合成。

【0092】

表題化合物は、幾人かが本願発明者らである、米国特許出願公開第2004/0087601号に記載されている方法で合成された。



11



12

20

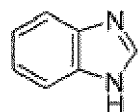
【0093】

実施例7：ベンゾイミダゾール(13)、5-アザベンゾイミダゾール(14)、6-クロロ-5-フルオロベンゾイミダゾール(15)、および5-メチルベンゾイミダゾール(16)。

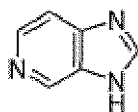
【0094】

表題化合物は市販されている。

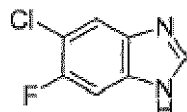
30



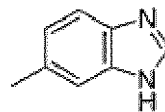
13



14



15

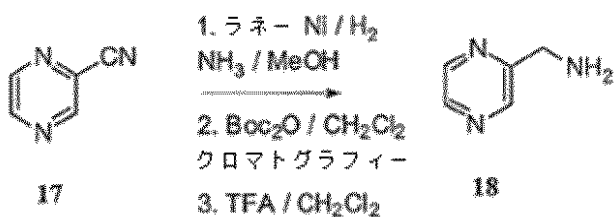


16

【0095】

実施例8．第一級アミン、ピラジン-2-イルメタナミンの合成

40



【0096】

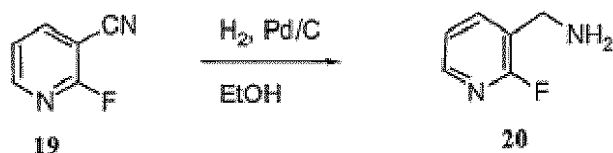
ラネーニッケル触媒がTHFおよびメタノールで注意深く洗浄され確実に該触媒が湿潤し続けるようにした。該湿潤触媒の重量は洗浄後2.5 gであった。この物質はピラジンカルボニトリル(17)(3.0 g)の7Nメタノール性アンモニア(120 ml)溶液

50

中に添加された。該混合物は水素雰囲気下で 1.5 時間 50 p s i で振とうされた。該混合物はろ過され、該ろ液は減圧下で濃縮され粗表題化合物が得られた。精製は、ジクロロメタン中の過剰二酸化ジ-tert-ブチルにより、粗アミンのカルバミン酸 tert-ブチルへの変換によって達成された。カラムクロマトグラフィー（70：27：3 ヘキサン：酢酸エチル：メタノール）で純粋 tert-ブチルピラジニン-2-イルメタナミン 0.50 g が得られた。純粋ピラジニン-2-イルメタナミン（18）は、1：1 TFA：CH₂Cl₂ によるカルバミン酸塩の脱保護により TFA 塩として得られた。

【0097】

実施例 9：3-アミノメチル-2-フルオロピリジン



10

【0098】

丸底フラスコに 3-シアノ-2-フルオロピリジン（19）0.3 g（2.46 mM）が入れられ、20 ml エタノールで希釈された。該溶液はアルゴンが照射（flush）され、アルゴンで覆われている間、60 mg の 10% Pd/C（20 重量%）が添加された。そして該システムは隔壁によって密封されて真空にされた。そして水素バルーンが付加され、該反応物は 3 時間攪拌された（続いて T L C）。該反応物は再度真空にされ、そして空気に暴露され、ろ過された（触媒の湿潤を保ちながら）。該結果溶液は乾燥されエバポレートされて表題化合物 3-アミノメチル-2-フルオロピリジン（20）0.28 g（90%）を得た。

20

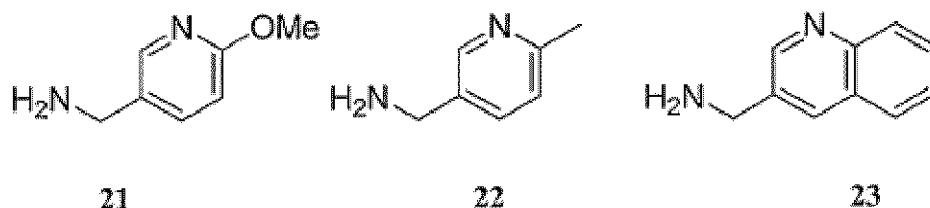
【0099】

実施例 10：3-アミノメチル-6-メトキシピリジン（21）、3-アミノメチル-6-メチルピリジン（22）、および 3-アミノメチルキノリン（23）の合成。

【0100】

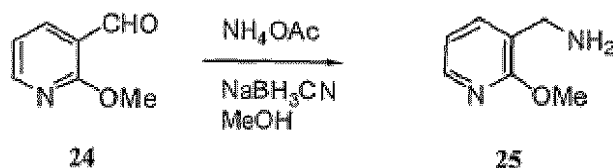
3-シアノ-2-フルオロピリジンから 3-アミノメチル-2-フルオロピリジン（20）を得たときに用いたのと同じ手順を用いて、表題アミンが対応するニトリルから得られた（実施例 9 参照）。

30



【0101】

実施例 11：3-アミノメチル-2-メトキシピリジンの合成



40

【0102】

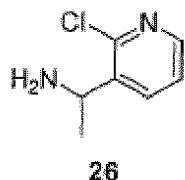
丸底フラスコに 2-メトキシ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド（24）0.44 g（3.23 mM）、1.24 g（16.15 mM）の酢酸アンモニウム、および 0.61 g（19.69 mM）のシアノボロ水素化ナトリウムが入れられた。該フラスコはアルゴンが照射（flash）され、50 ml の乾燥メタノールが注射器で添加された。該反応

50

物は2日間攪拌され、その時点でメタノールを留去した。25 mlの水が添加され、該混合物は濃塩酸によってpH 2にされた。これは酢酸エチルで2度抽出されアルコール側の生成物は除去された。該混合物は水酸化ナトリウム小粒を用いてpH 10にされ、NaClで飽和され、DCMで2度および酢酸エチルで1度抽出された。該集めた有機物は乾燥されエバポレートされて0.31 g (69%)の3-アミノメチル-2-メトキシピリジン(25)が得られた。

【0103】

実施例12：3-(α -アミノエチル)-2-クロロピリジン(26)の合成



10

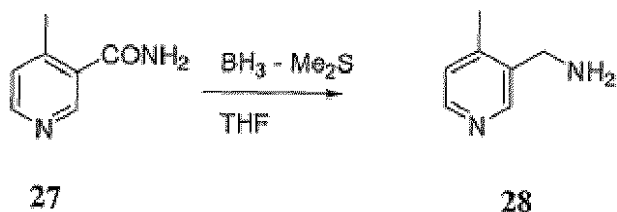
【0104】

2-メトキシ-3-ピリジンカルボキシアルデヒドから3-アミノメチル-2-メトキシピリジンを得たときに用いたのと同じ手順を用いて、表題アミンが対応するケトンから得られた(24；実施例11)。

【0105】

実施例13：3-アミノメチル-4-メチルピリジンの合成

20



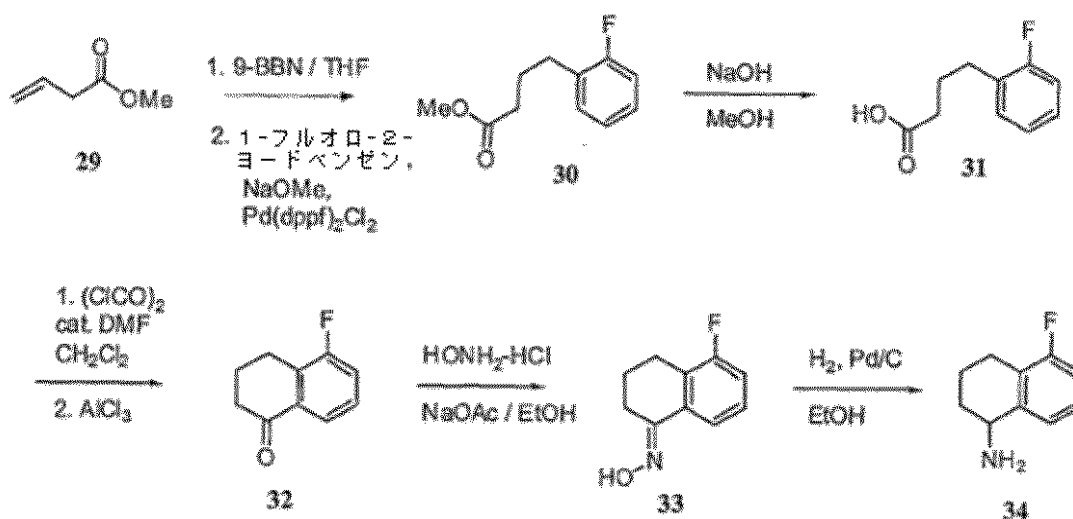
【0106】

丸底フラスコに0.45 g (3.30 mM)の4-メチルニコチンアミド(27)が入れた。該フラスコはアルゴンが照射(flash)され、50 mlの乾燥THFが注射器で添加された。該結果溶液は0℃まで冷却され、ボラン-ジメチルスルフィド錯体2 M THF溶液2.5 ml (4.96 mM)が添加された。泡立て器が付けられ、該溶液はRTで一晩温められた。該溶液はメタノールで急冷され、乾燥されエバポレートされて0.38 g (95%) 3-アミノメチル-4-メチルピリジン(28)が得られた。

30

【0107】

実施例14：5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミンの合成。



10

【0108】

メチル 4- (2-フルオロフェニル) ブタノエート (2- (4-メチルブタノエート) フルオロベンゼン, 30)。丸底フラスコにゴム製の隔壁によって密封され、アルゴンが照射 (flash) され、5. 32 ml のメチル 3-ブテノエート (29) および 100 ml の 9-BBN 0.5 M THF 溶液が入れられた。該溶液は RT で 3 時間攪拌された。コンデンサーと共に 2 首の丸底フラスコが設置され、アルゴンが照射 (flash) され、そして 7. 36 g のナトリウムメトキシドと 1. 11 g の Pd (dppf)₂ Cl₂ が入れられた。この混合物に対して 20 ml の乾燥 THF および 5. 22 ml の 1-フルオロ-2-ヨードベンゼンが添加された。該ヒドロホウ素化溶液はカニューレによって添加され、該結果混合物は 16 時間還流された。該溶液は RT で冷却され、150 ml の水で希釈され、3 時間エーテルで抽出された。該集めた有機層はブラインで洗浄され、乾燥され、エバポレートされた。カラムクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル/ヘキサン) によって 1. 79 g メチル 4- (2-フルオロフェニル) ブタノエート (30) が得られた。

20

【0109】

4- (2-フルオロフェニル) ブタン酸 (31)。丸底フラスコに 1. 79 g の 2- (4-メチルブタノエート) フルオロベンゼンが入れられ、これは 17 ml のメタノールに溶解された。この溶液に対して 1 g の水酸化ナトリウム溶液が添加された。該結果混合物は RT で 20 時間攪拌された。該溶解液はエバポレートされ粗物質は 15 ml の 0.5 M 塩酸で希釈された。DCM で 3 回抽出して 1. 17 g (92%) の 4- (2-フルオロフェニル) ブタン酸 (31) が得られた。

30

【0110】

5-フルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H)-オン (32)。丸底フラスコに 0. 15 g の 4- (2-フルオロフェニル) ブタン酸が入れられ、これは 20 ml の DCM に溶解され 0 °C に冷却された。塩化オキサリル (0. 15 ml) が添加され、その後一滴の DMF が滴下された。乾燥管が付けられ、該溶液は 0 °C で 2 時間攪拌された。塩化アルミニウム (0. 121 g) が添加され、該溶液は RT で一晩ゆっくり温められた。該混合物は、氷水の上に注がれた、3 回 DCM で抽出された。該集めた有機層は 0.5 M NaOH およびブラインで洗浄された。該有機相は乾燥され、エバポレートされ、そしてカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン 溶離液) で精製され、0. 07 g (53%) の 5-フルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H)-オン (32) が得られた。

40

【0111】

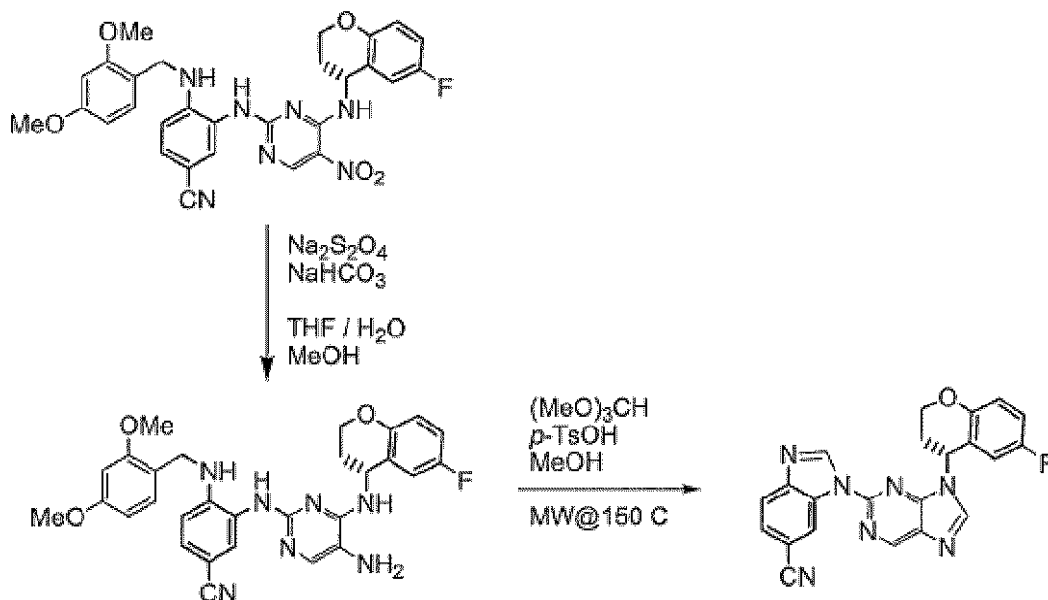
5-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン (34)。丸底フラスコに 0. 5 g の 5-フルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H)-オン,

50

0.28 g のヒドロキシルアミンヒドロクロライド、および 0.34 g の酢酸ナトリウムが入れられた。コンデンサーが取り付けられ、フラスコはアルゴンが流入された。20 ml の乾燥エタノールが添加され、該混合液は還流下で 18 時間攪拌された。該溶液は RT 冷却され、酢酸エチルで希釈され、水で洗浄された。該有機層は硫酸ナトリウムで乾燥され、エバポレートされて、0.5 g の中間体 5-フルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン オキシム (33) が得られ、これはエタノール中 Pd/C とともに水素 (50 psi) によって還元され、0.43 g (86%) の 5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン (34) が得られた。

【0112】

実施例 15: 3-(9-((R)-6-フルオロクロマン-4-イル)-9H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルの合成



【0113】

(R)-4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(4-(6-フルオロクロマン-4-イルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリル (下記実施例 26、段落番号 [0157] に記載されているようにして用意する) (12 mg) の THF (5 ml) 溶液中に、予混された亜ジチオン酸ナトリウム (100 mg) および炭酸水素ナトリウム (50 mg) の水溶液 (10 ml) が添加された。メタノール (1 ml) が溶液の混合を助けるために添加され、これは室温で 30 分攪拌され、そして塩化ナトリウムが該溶液を飽和させるために添加された。該得られた混合物は酢酸エチル (2x) で抽出され、該集めた有機層は乾燥され、ろ過されそしてエバポレートされて (R)-4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(5-アミノ-4-(6-フルオロクロマン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリルが得られ、これは次の段階で用いられ、 $MH^+ = 542$ であった。

【0114】

マイクロ波バイアルに上記アミン、触媒量のパラトルエンスルホン酸一水和物、トリメチルオルトフォルメート (0.5 ml) およびメタノール (1 ml) が添加された。該バイアルは蓋がされ、Emrys Optimizer マイクロ波により 150°C で 5 分間加熱された。該混合物は減圧下で濃縮され、RP HPLC で精製され、収量 4.6 mg の表題化合物を TFA 塩として得られ、NMR $CDCl_3$ 1H δ 9.5 (br s, 1H), 9.3 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.2 (br s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.1-7.0 (m, 2H), 6.6 (dd, 1H), 6.0 (t, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 2.7 (m, 2H); ^{19}F δ -121, -76 ppm; $MH^+ = 412$ であった。

【0115】

10

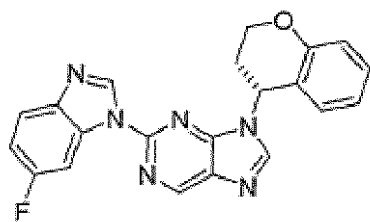
20

30

40

50

9-((R)-クロマン-4-イル)-2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9H-プリン



【0116】

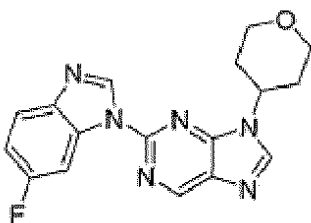
10

表題化合物のTFA塩が(R)-tert-ブチル2-(4-(クロマン-4-イルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イルアミノ)-4-フルオロフェニルカルバメートから実施例15に記載されている手順によって合成された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (s, 2H), 8.27 (dd, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.32 (td, 1H), 7.32 (td, 1H), 7.13 (td, 1H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.00 (t, 1H), 4.4-4.3 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 2H), 2.7-2.5 (m, 2H)。¹⁹F NMR: δ -116.4であった。

【0117】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-プリン

20



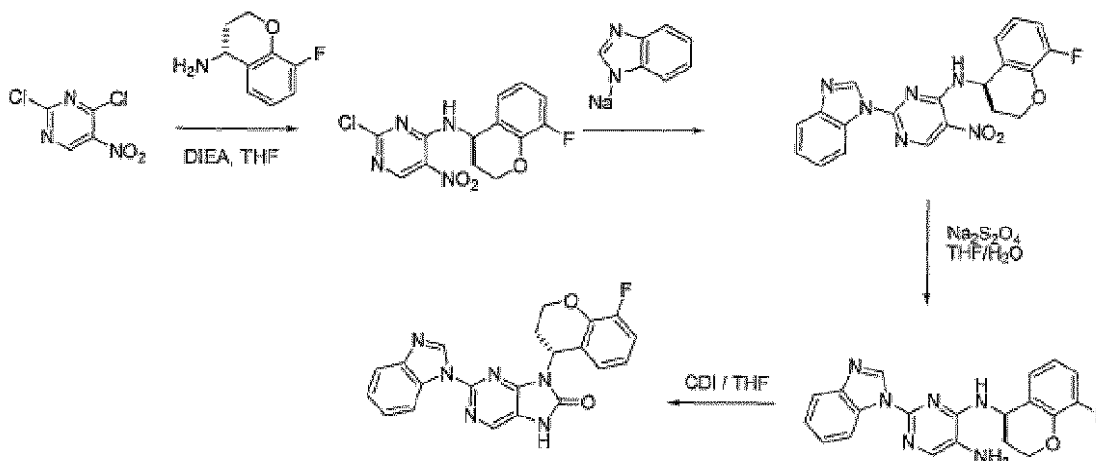
【0118】

表題化合物のTFA塩がtert-ブチル4-フルオロ-2-(5-ニトロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバメートから実施例15に記載されている手順によって合成された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.73 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.5-8.6 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.05 (d, 1H), 2.2-2.4 (m, 3H)。¹⁹F NMR: δ -112.4であった。

30

【0119】

実施例16: 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成



40

50

【0120】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミンの合成。(R)-8-フルオロクロマン-4-アミン(60mg、実施例29)が2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(70mg)およびDIEA(0.14ml)のTHF(5ml)溶液中に-78℃で添加された。該反応混合物はさらに15分間-78℃で攪拌され、そして冷水槽から取り出され、RTに温まるにまかせる。ベンゾイミダゾールのナトリウム塩1モル溶液(0.7ml、THF中で水酸化ナトリウムをベンゾイミダゾールに添加することで原液が用意された)が反応中間体((R)-2-クロロ-N-(8-フルオロクロマン-4-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミン)に添加され、該結果混合物がRTで一晩攪拌された。精製物はカラムクロマトグラフィー(溶出液は1メタノール/DCM)によっておこなわれ、表題化合物(120mg)が得られ、 $MH^+ = 407$ であった。

10

【0121】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。新しく亜ジチオン酸ナトリウム溶液(テク(tech)、15g)および炭酸水素ナトリウム(0.25g)水溶液(5ml)が上記ニトロ化合物(120mg) THF(10ml)溶液に添加された。該混合物は30分間激しく攪拌され、そして酢酸エチル(2x)およびDCM(2x)によって抽出され、該集めた有機層はブラインで洗浄され、乾燥され、ろ過され、そして濃縮されて、中間体2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N⁴-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)ピリミジン-4,5-ジアミンが得られ、これは次の段階で用いられた。

20

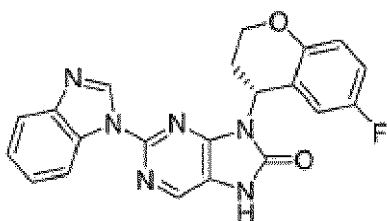
【0122】

カルボニルジイミダゾール(0.2g) THF(10ml)溶液が上記アミンの溶液に添加された。該結果混合物はRTで一晩攪拌され、シリカゲルが添加され、そして該溶媒は減圧下で除去され、カラムクロマトグラフィーで精製され、5%メタノール/DCMで溶出され、表題化合物(28mg)が得られ、 $MH^+ = 403$, 1H NMR ($CDCl_3$) δ 10.6 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 5.9 (dd, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.4 (t, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.3 (m, 1H) ppm, ^{19}F NMR δ -135.7 (m)であった。キラルHPLC-他のエナンチオマーは検出されなかった、方法; キラルセルOD-H(0.46×25cm分析カラム、Daicel Chemical Industries)アイソクラティック15%(0.05% TFA/エタノール)85%(0.05% TFA/ヘキサン)、Rt=19.5分(R)-エナンチオマー、Rt=22.4分(S)-エナンチオマー。

30

【0123】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-6-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



40

【0124】

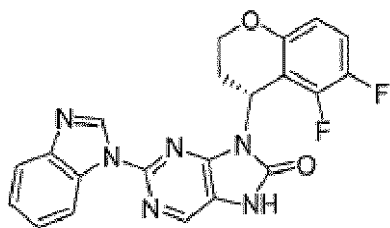
表題化合物は実施例16の概略にそった手順を用いることにより(R)-6-フルオロクロマン-4-アミンから合成された。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.28 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 2H), 6.8-7.1 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 5.92 (br t, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.90 (m, 1H)

50

), 2.31 (m, 1H)であった。

【0125】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-5,6-ジフルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



10

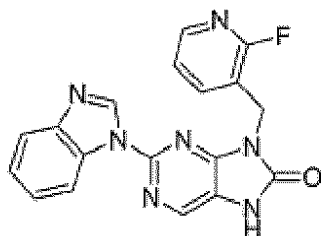
【0126】

表題化合物は実施例16の概略にそった手順を用いることにより(R)-5,6-ジフルオロクロマン-4-アミン(実施例29の概略にそった分解手順によって(+/-)-5,6-ジフルオロクロマン-4-アミンの分解によって得られた)から合成された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃+5%CD₃OD): δ 8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.9-7.1 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 1H), 5.86 (br t, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 4.2-4.3 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H)であった。

20

【0127】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((2-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



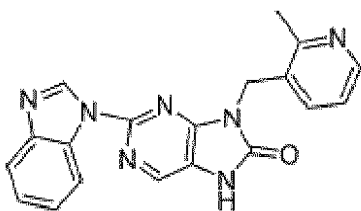
30

【0128】

表題化合物は実施例16に記載された手順によって3-アミノメチル-2-フルオロピリジンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.2 (s, 1H), 9.0 (d, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.2 (t, 1H), 4.3 (s, 2H), ppmであった。

【0129】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((2-メチルピリジン-3-イル)メチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



40

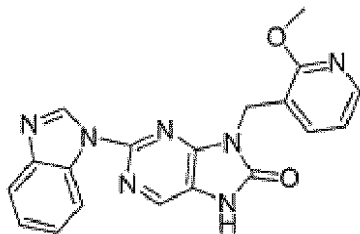
【0130】

表題化合物は実施例16に記載された手順によって3-アミノメチル-2-メチルピリジンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.4 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.4 (m, 2H), 5.2 (s, 2H), 2.9 (s, 3H), ppmであった。

50

【0131】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



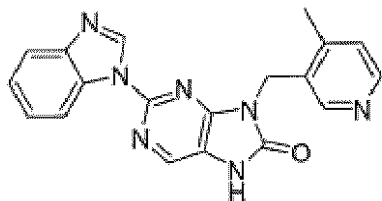
10

【0132】

表題化合物は実施例16に記載された手順によって3-アミノメチル-2-メトキシピリジンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.1 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.80 (t, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), ppmであった。

【0133】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((4-メチルピリジン-3-イル)メチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



20

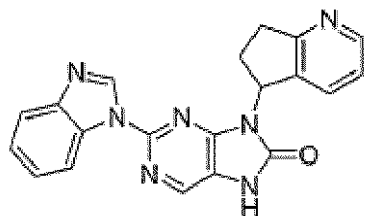
【0134】

表題化合物は実施例16に記載された手順によって3-アミノメチル-4-メチルピリジンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.9 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 5.2 (s, 2H), 2.5 (s, 3H), ppmであった。

30

【0135】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-5-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



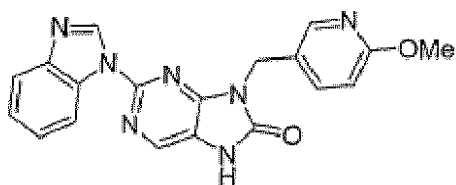
40

【0136】

表題化合物は実施例16に記載された手順によって6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-5-アミン(国際公開第2003/045924号)から合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3-7.1 (m, 3H), 6.3 (t, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 3.4-3.2 (m, 1H), 2.9-2.6 (m, 2H) ppmであった。

【0137】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



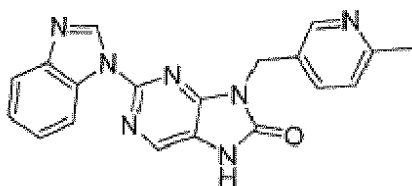
【0138】

表題化合物は実施例16に記載された手順によって3-アミノメチル-6-メトキシピリジンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.2 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.4 (t, 2H), 6.7 (d, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.8 (s, 3H) ppmであった。

10

【0139】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



20

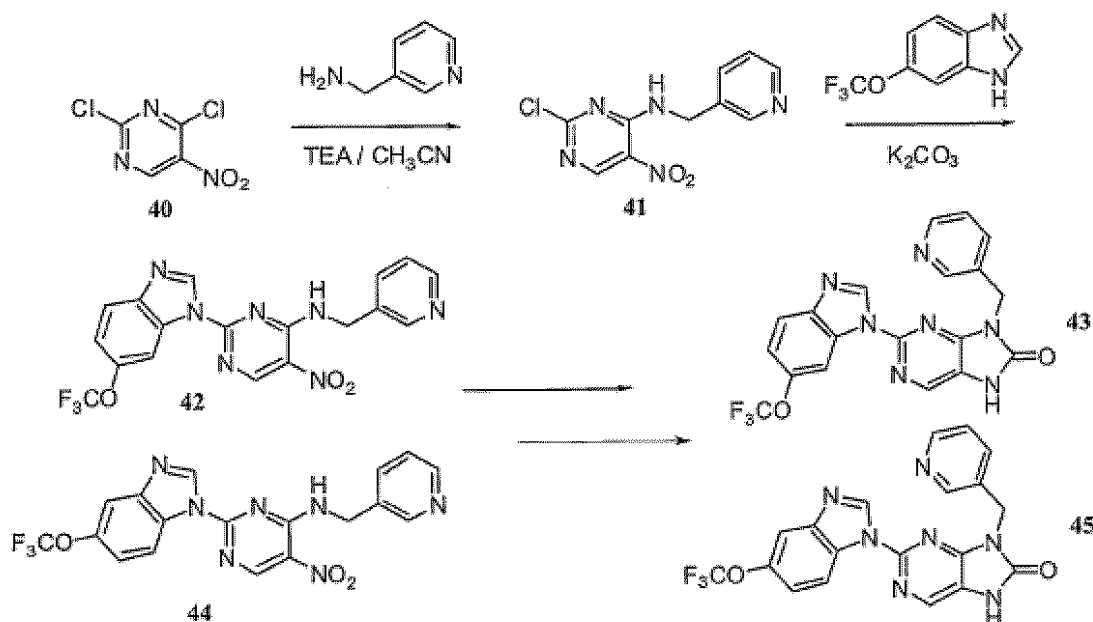
【0140】

表題化合物は実施例16に記載された手順によって3-アミノメチル-6-メチルピリジンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.5 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 5.5 (s, 2H), 2.6 (s, 3H) ppmであった。

【0141】

実施例17：ベンゾイミダゾールプリン誘導体の非位置特異的合成：5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-2-(6-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン(42)および5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン(44)の合成。

30



40

【0142】

50

2-クロロ-5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)ピリミジン-4-アミン(41)。2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(40)(5 g)のジクロロメタン(60 ml)溶液が-78℃まで冷却され、3-(アミノメチル)ピリジン(2.8 g)で処理された。該混合物は-78℃で6時間攪拌され、そしてRT減圧下で濃縮され、粗2-クロロ-5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)ピリミジン-4-アミン(41)が得られ、これはさらに精製されることなしに用いられた。

【0143】

5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-2-(6-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン(42)および5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン(44)。粗2-クロロ-5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)ピリミジン-4-アミン(52 mg)のアセトニトリル(10 ml)懸濁液が6-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(40 mg)、炭酸カリウム(0.5 g)と一緒に80℃で4時間加熱処理された。該混合物は水で希釈され、ジクロロメタンで抽出された。該有機層が分離され、硫酸ナトリウムで乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィー(70:22:8 ジクロロメタン:酢酸エチル:メタノール)により12 mgの5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミンを第一溶出異性体として、また15 mgの5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-2-(6-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミンを第二溶出異性体として得た。

10

20

【0144】

高R_f異性体:¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.2(s, 1H), 8.9(s, 1H), 8.8(m, 1H), 8.6(s, 1H), 8.5(d, 1H), 8.2(d, 1H, アサイン:H-7のベンゾイミダゾール環), 7.6(d, 1H), 7.6(s, 1H, アサイン:H-4のベンゾイミダゾール環), 7.2(dd, 1H), 4.9(d, 2H)であった。

【0145】

低R_f異性体:¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.2(s, 1H), 8.9(s, 1H), 8.8(m, 1H), 8.6(s, 1H), 8.5(d, 1H), 8.2(s, 1H, アサイン:H-7のベンゾイミダゾール環), 7.7(d, 1H, アサイン:H-4のベンゾイミダゾール環), 7.6(d, 1H), 7.2(dd, 1H), 7.1(d, 1H), 4.9(d, 2H)であった。

30

【0146】

実施例18:ベンゾイミダゾールプリノン誘導体の非位置特異的合成:9-(ピリジン-3-イルメチル)-2-(6-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン(43)および9-(ピリジン-3-イルメチル)-2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン(45)の合成。

【0147】

(R)-tert-ブチル2, 4-ジメトキシベンジル(5-ニトロ-6-(1-(ピリジン-3-イル)エチルアミノ)ピリジン-2-イル)カルバメートを(R)-tert-ブチル2, 4-ジメトキシベンジル(2-オキソ-3-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)カルバメート(67; 下記実施例22)に変換するのに用いたのと同じ手順を用いて、表題化合物は5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-2-(6-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン(42)および5-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン(44)から合成された。

40

【0148】

50

6-トリフルオロメトキシ異性体（非塩）： $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 9.3 (s, 1H), 8.8 (br s, 1H), 8.6 (s, 1H, アサイン:H-7のベンゾイミダゾール環), 8.6 (m, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (d, 1H, アサイン:H-4のベンゾイミダゾール環), 7.5 (dd, 1H), 7.4 (dd, 1H), 5.4 (s, 2H)であった。

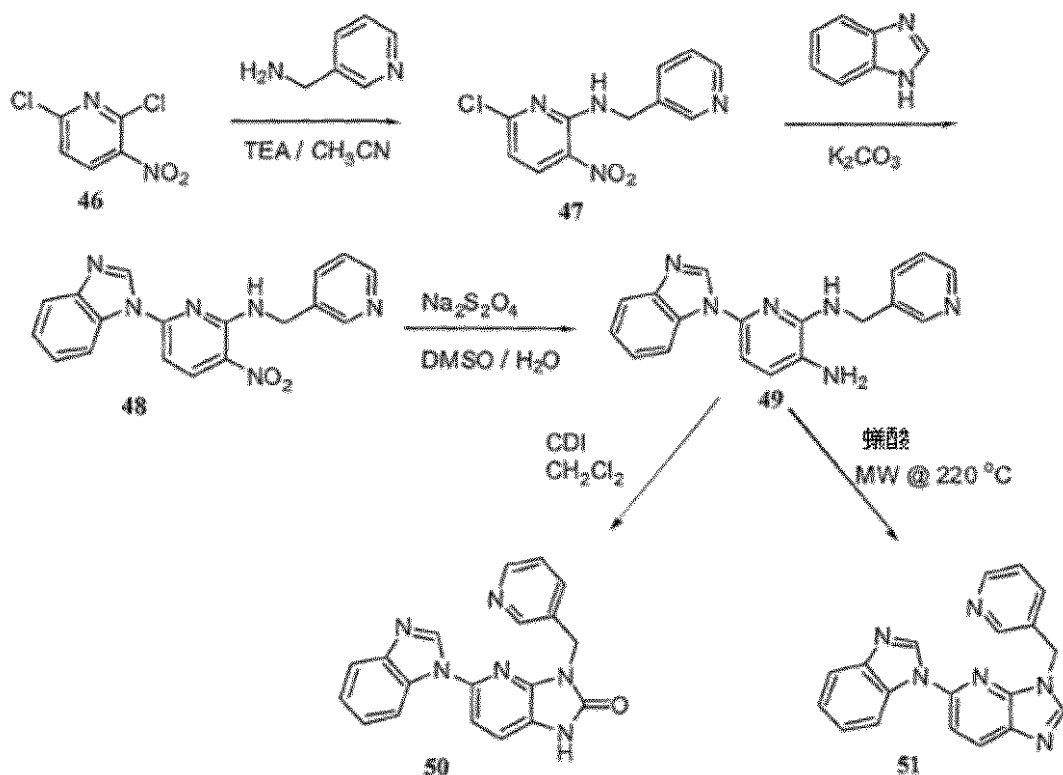
【0149】

5-トリフルオロメトキシ異性体（非塩）： $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 9.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.7 (d, 1H, アサイン:H-7のベンゾイミダゾール環), 8.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (s, 1H, アサイン:H-4のベンゾイミダゾール環), 7.4 (dd, 1H), 7.3 (dd, 1H), 5.3 (s, 2H)であった。

【0150】

10

実施例19：オキソイミダゾピリジンおよびイミダゾピリジンの誘導体の非位置特異的合成：5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン(50)および5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(51)の合成。



20

30

【0151】

6-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2-アミン(48)。2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(46)(0.5g)のアセトニトリル(20ml)溶液が0℃に冷却され、トリエチルアミン(0.36ml)その後3-(アミノメチル)ピリジン(0.26ml)によって処理された。該混合液は0℃で30分間およびRTで8時間攪拌された。中間体6-クロロ-3-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2-アミン(47)を含む該溶液は、ベンゾイミダゾール(0.84g)および炭酸カリウム(3g)が入っている蓋をした試験管に移され16時間70℃に加熱された。該混合物は冷却されろ過された。該沈殿物は水で洗浄され空気乾燥されて239mgの表題化合物(48)を得た。

40

【0152】

5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン(50)および5-(

50

1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (51)。6-(1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-3-ニトロ-N-(ピリジン-3-イルメチル) ピリジン-2-アミン (48) (50 mg) の 1 ml DMSO 溶液は、Na₂S₂O₄ (300 mg) の 1 ml 水溶液で処理された。該混合物は 2 時間攪拌され 50 ml の酢酸エチルで希釈された。該混合物は 50 ml 分割量の飽和塩化ナトリウム溶液で 3 回洗浄され、硫酸ナトリウムで乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮され、中間体 6-(1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-N2-(ピリジン-3-イルメチル) ピリジン-2, 3-ジアミン (49) が得られた。中間体の半分はジクロロメタン (2 ml) に溶解され、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (46 mg) で RT で 16 時間処理された。該結果粗混合物は分取 TLC で精製され (1000 ミクロン、5% MeOH/CH₂Cl₂)、7.1 mg の 5-(1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オン (50) が得られ：¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.0 (br s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 5.2 (s, 2H) であった。もう半分の減少した中間体は 1 ml 蟻酸に溶解されマイクロ波中で 220 °C で 10 分間加熱された。該混合物は減圧下で濃縮され、ジクロロメタンで希釈され、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄された。該有機層が分離され、硫酸ナトリウムで乾燥され、ろ過され、減圧下で濃縮された。

10

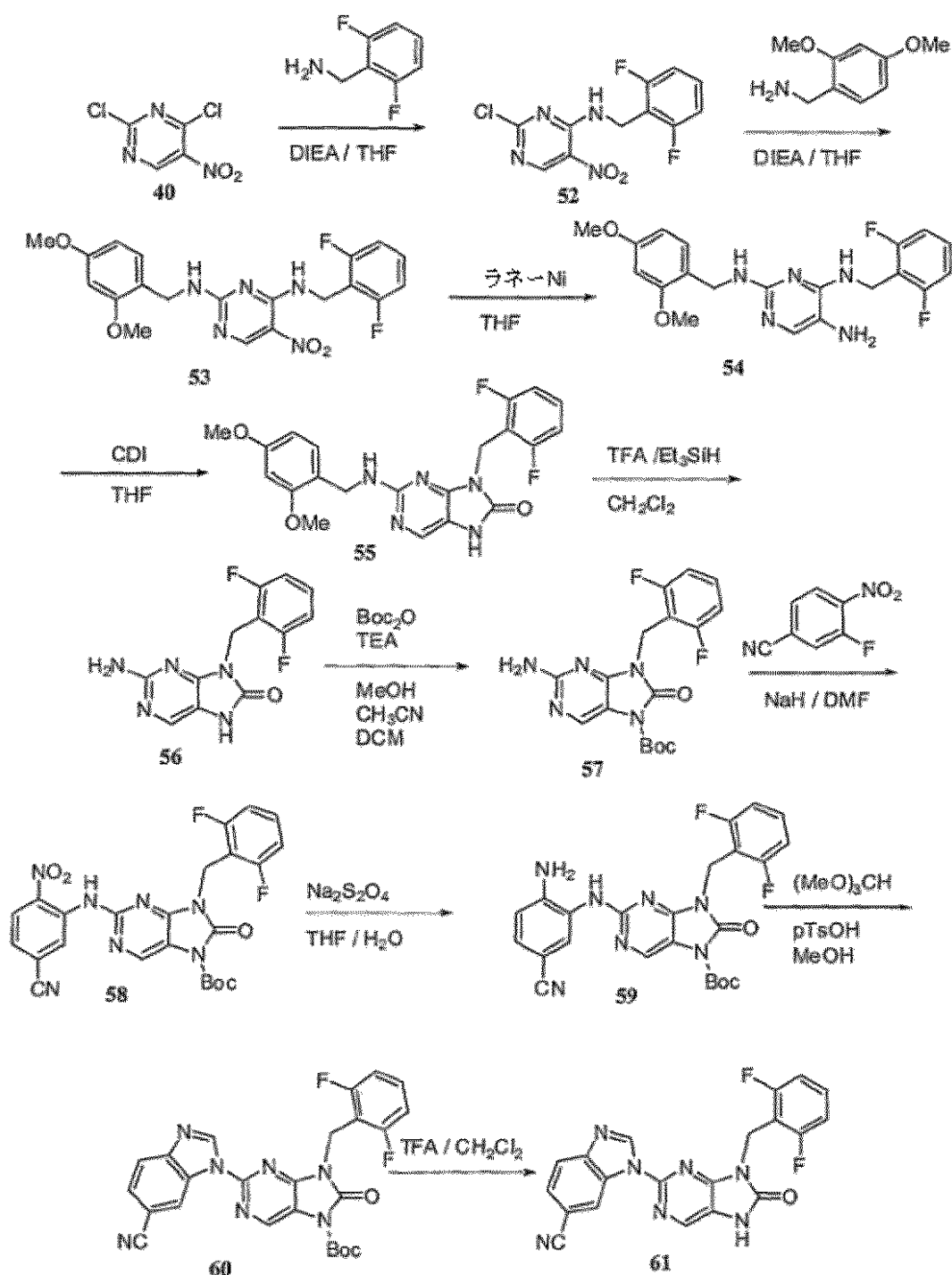
【0153】

20

分取 TLC で精製され (1000 ミクロン、5% MeOH/CH₂Cl₂) 3.5 mg の 5-(1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (51) が得られ：¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (m, 1H) であった。

【0154】

実施例 20：位置特異的合成：3-(9-(2, 6-ジフルオロベンジル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボニトリルの合成



10

20

30

40

50

【0155】

N²-(2,4-ジメトキシベンジル)-N⁴-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-ニトロピリミジン-2,4-ジアミン (53)。2,6-ジフルオロベンジルアミン (0.24 ml) は1分間連続滴下された。2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (40) (0.388 g) および DIEA (0.77 ml) の THF 溶液は冷水槽で -78℃ にセットされた。該反応混合物はさらに15分間 -78℃ で攪拌され、そして冷水槽から取り出されて RT で温められるにまかせられた。該反応中間体 (N-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-アミン) (52) にさらなる DIEA (0.77 ml) が添加され、その後2,4-ジメトキシベンジルアミン (0.30 ml) が添加され、該結果混合物が RT で一晩攪拌された。カラムクロマトグラフィーで精製され (溶出は1および2.5% MeOH/DCM) N²-(2,4-ジメトキシ

ベンジル) - N⁴ - (2, 6-ジフルオロベンジル) - 5-ニトロピリミジン-2, 4-ジアミン (53) (0.80 g) が得られ、MH⁺ = 432 であった。

【0156】

2-(2, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-9-(2, 6-ジフルオロベンジル)-7H-プリン-8(9H)-オン (55)。ラネーニッケルが N²-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N⁴-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5-ニトロピリミジン-2, 4-ジアミン (0.80 g) の THF (50 ml) 溶液にアルゴン照射 (flash) 下で添加された。該懸濁液は排出され水素 (バルーン) が装填され 16 時間攪拌された。該結果混合物はセリットプラグを通してろ過され、THF および MeOH ですすぎ洗いされて N²-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N⁴-(2, 6-ジフルオロベンジル) ピリミジン-2, 4, 5-トリアミン (54) が得られ、次の反応に用いられた。

10

【0157】

カルボニルジイミダゾール (0.93 g) が N²-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N⁴-(2, 6-ジフルオロベンジル) ピリミジン-2, 4, 5-トリアミン (54) の THF (20 ml) 溶液に添加され、該結果混合物は RT で一晩攪拌され、該溶媒は減圧下で除去され、酢酸エチルで処理され、水で 2 回洗浄された。該有機物は乾燥され、ろ過され、そしてエバポレートされ、カラムクロマトグラフィーで精製され、溶出液は 2.5 および 4% MeOH/DCM であって、2-(2, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-9-(2, 6-ジフルオロベンジル)-7H-プリン-8(9H)-オン (55) (0.58 g) が得られ、MH⁺ = 428 であった。

20

【0158】

tert-ブチル 9-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-アミノ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロプリン-7-カルボキシレート (57)。1:1 の TFA/DCM 溶液 (10 ml) が 2-(2, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-9-(2, 6-ジフルオロベンジル)-7H-プリン-8(9H)-オン (55) (0.58 g) に添加され、30 分攪拌され、その後トリエチルシラン (2 ml) が添加され、該混合物はさらに 4 時間攪拌された。該溶媒は減圧下で取り除かれ、該残留物は最小限の MeOH で処理され、Et₂O で微細化 (trituated) され、サーモン色の固体として、TFA 塩の 9-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-アミノ-7H-プリン-8(9H)-オン (56) (0.55 g) が得られ、MH⁺ = 278 であった。

30

【0159】

9-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-アミノ-7H-プリン-8(9H)-オン (0.55 g) は、MeOH/ACN/DCM (40 ml)、Et₃N (2 ml) の混合物に溶解され、ジ-tert-ブチルジカルボネート (0.61 g) が添加され、該混合物は RT で一晩中攪拌された。該反応溶媒は取り除かれ、該粗物質は DCM で処理され、水で洗浄され、エバポレートされ、カラムクロマトグラフィーで精製され、溶出液は 2 および 3% MeOH/DCM であり、表題化合物 (57) (0.36 g) が得られ、測定値は、MH⁺ = 378, MH⁺-BoC = 278 (主), (M+Na)⁺ = 400 および (2M+Na)⁺ = 777 であった。

【0160】

tert-ブチル 9-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-(5-シアノ-2-ニトロフェニルアミノ)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロプリン-7-カルボキシレート (58)。-40℃で tert-ブチル 9-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-アミノ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロプリン-7-カルボキシレート (57) (191 mg) および 3-フルオロ-4-ニトロベンズニトリル (415 mg) の DMF (5 ml) 溶液に対して、アルゴン照射 (flash) 下で、水酸化ナトリウム (88 mg, 95%) が添加された。該反応混合物は 3 時間かけて -20℃ に温められるにまかせ、そして飽和塩化アンモニウム水溶液で急冷され、一度 RT で該混合液は酢酸エチルで希釈され、分離された。該有機物はブライン (3x) で洗浄され、乾燥され、ろ過され、そしてエバポレートされ、カラムクロマトグラフィーで精製され (溶出液は DCM ならびに 1 および 2.5%

40

50

MeOH/DCM)、tert-ブチル9-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(5-シアノ-2-ニトロフェニルアミノ)-8-オキソ-8,9-ジヒドロプリン-7-カルボキシラート(58)(288g)が得られ、 $MH^+ = 524$ であった。

【0161】

tert-ブチル9-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(6-シアノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロプリン-7-カルボキシラート(60)新しく用意された、亜ジチオン酸ナトリウム(テク、1g)および炭酸水素ナトリウム(0.5g)の水溶液(10ml)が、上記ニトロ化合物(58)(288g)THF(10ml)溶液に対して添加された。該混合物は激しく5分間攪拌され、ろ過され、濃縮されて中間体tert-ブチル9-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(2-アミノ-5-シアノフェニルアミノ)-8-オキソ-8,9-ジヒドロプリン-7-カルボキシラート(59)が得られ、次のステップに使用された。

10

【0162】

触媒量のパラトルエンスルホン酸一水和物およびオルトギ酸トリメチル(3ml)のMeOH(10ml)溶液が上記アミン中間体溶液に添加された。1時間後、該粗物質はシリカゲル上で吸着され、カラムクロマトグラフィーで精製され(溶出液は1および2% MeOH/DCM)、tert-ブチル9-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(6-シアノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロプリン-7-カルボキシラート(60)(164mg)が得られ、 $MH^+ = 504$ および $MH^+ - BOC = 404$ であった。

20

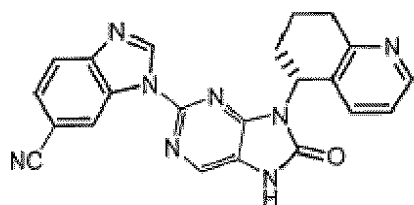
【0163】

3-(9-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル(61)。1:1のTFA/DCM(10ml)溶液がtert-ブチル9-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(6-シアノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロプリン-7-カルボキシラート(60)に添加され、1時間攪拌された。該溶媒は減圧下で取り除かれ、該結果固体はEt₂Oで処理され、6N HClに懸濁された。溶媒が取り除かれ、結果固体はEt₂Oで微細化(trituration)され、表題化合物(61)(68mg)がHCl塩として得られ、 $MH^+ = 404$, ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 11.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (broad s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.4 (quintet, 1H), 7.1 (m, 2H), 5.2 (s, 2H) ppm, ¹⁹F NMR δ -114.3 (m)であった。

30

【0164】

3-(8-オキソ-9((R)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルの合成。



40

【0165】

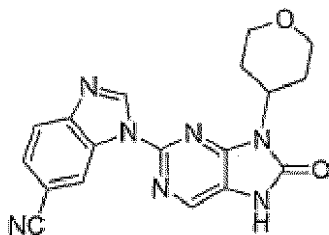
表題化合物は実施例20の概略にそった手順を用いることにより(R)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-アミン(実施例29に記載された方法に似た変換(J. Org. Chem., 2003年, 68巻, 3546ページ)によりノボザイム435から得られた)から合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃+5% CD₃OD) δ 8.9 (br s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 5.9 (dd, 1H), 3.3 (m 2H), 2.7-2.5 (m, 1H), 2.4-2.2 (m, 2H), 2.1-2.0

50

(m, 1H); $MH^+ = 386409$ であった。

【0166】

実施例21：3-(8-オキソ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル(62)の合成。



62

10

【0167】

表題化合物は3-(9-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル(61、実施例20)の合成に記載されているのと同じ手順を用いて合成された。

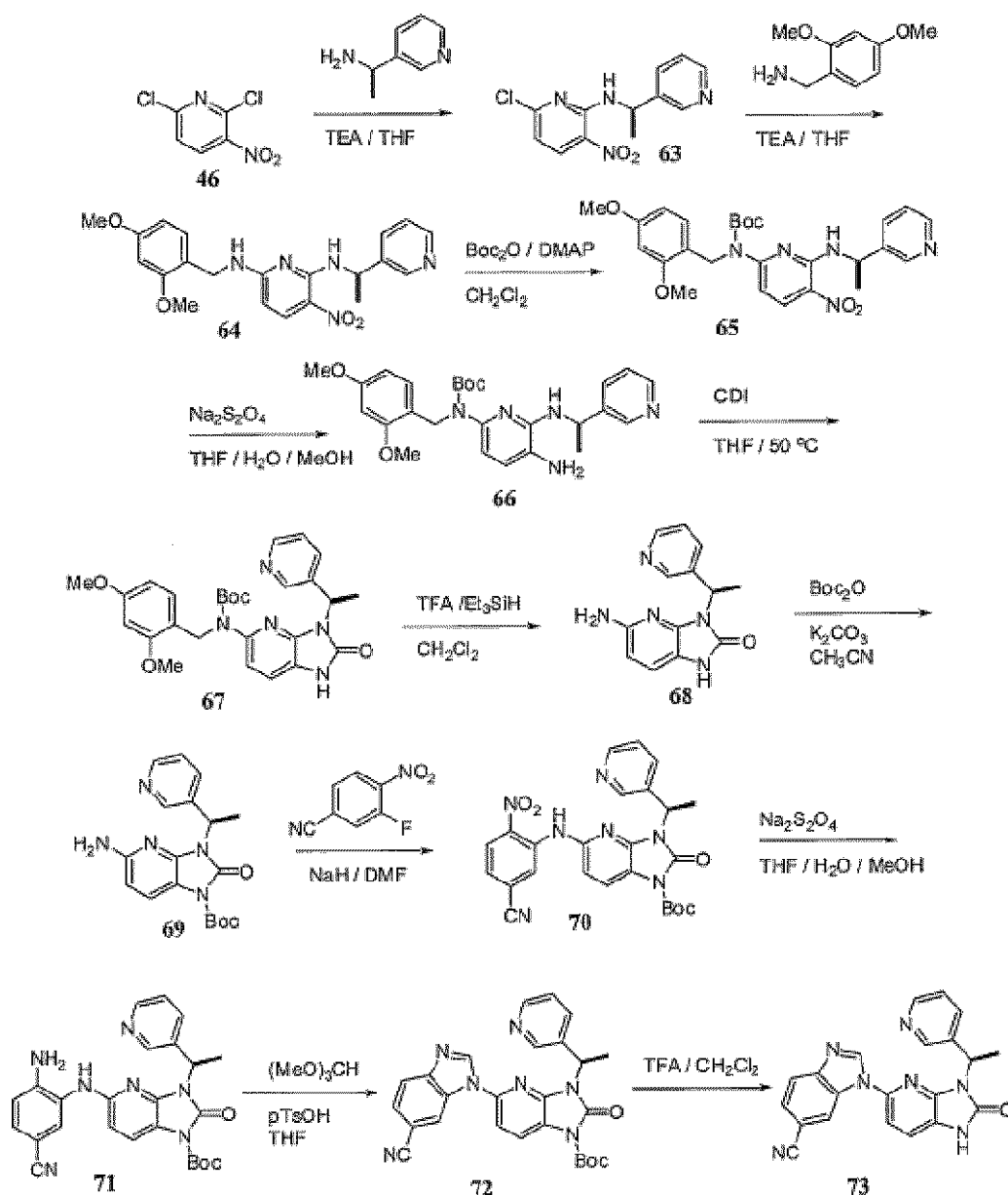
【0168】

1H NMR (d_6 -DMSO) 11.71 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.79 (m, 2H); Mass (MH^+) 362.1であった。

20

【0169】

実施例22：オキソイミダゾピリミジン誘導体の位置特異的合成：3-(2-オキソ-3-((R)-1-(ピリジン-3-イル)エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルの合成。



10

20

30

40

50

【0170】

(R)-N6-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-ニトロ-N2-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピリジン-2,6-ジアミン(64)。2,6-ジクロロ-5-ニトロピリジン(46)(0.5g)のTHF(20ml)溶液は0℃に冷却され、1.6mlトリエチルアミン、その後(R)-1-ピリジン-3-イル-エチルアミン(300μl)で処理された。該混合物は1.5時間攪拌され、そしてRTに温められ、さらに20時間攪拌された。2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.8ml)が添加され、該混合物は50℃に4時間加熱された。該混合物は酢酸エチルで希釈され、飽和塩化ナトリウム溶液で2度洗浄された。該有機層は分離され、硫酸ナトリウムで乾燥され、ろ過され、そして濃縮された。カラムクロマトグラフィー(50→100%ヘキサン中酢酸エチル)によって761mgの(R)-N6-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-ニトロ-N2-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピリジン-2,6-ジアミン(64)が得られた。

【0171】

(R)-tert-ブチル2,4-ジメトキシベンジル(5-ニトロ-6-(1-(ピリジン-3-イル)エチルアミノ)ピリジン-2-イル)カルバメート(65)。(R)-N6-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-ニトロ-N2-(1-(ピリジン-3-

イル) エチル) ピリジン-2, 6-ジアミン (64) (367 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液がジ-tert-ブチルジカルボネート (1.0 g)、および4-ジメチルアミノピリジン (22 mg) で処理された。該混合物は16時間攪拌され、減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィー (50→100% ヘキサン中酢酸エチル) によって500 mgの (R)-tert-ブチル 2, 4-ジメトキシベンジル (5-ニトロ-6-(1-(ピリジン-3-イル) エチルアミノ) ピリジン-2-イル) カルバメート (65) が得られた。

【0172】

(R)-tert-ブチル 2, 4-ジメトキシベンジル (2-オキソ-3-(1-(ピリジン-3-イル) エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) カルバメート (67)。(R)-tert-ブチル 2, 4-ジメトキシベンジル (5-ニトロ-6-(1-(ピリジン-3-イル) エチルアミノ) ピリジン-2-イル) カルバメート (500 mg) の THF (25 ml) 溶液が、2 g の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ および 1 g の NaHCO_3 の 20 ml 水溶液で、その後 1 ml メタノールで処理された。該混合物は30分攪拌され、そして酢酸エチルで希釈され飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄された。該有機層は分離され、硫酸ナトリウムで乾燥され、ろ過され、そして濃縮されて中間体 (R)-tert-ブチル 2, 4-ジメチルエトキシベンジル (5-アミノ-6-(1-(ピリジン-3-イル) エチルアミノ) ピリジン-2-イル) カルバメート (66) が得られた。該中間体は THF (50 ml) に溶解され 1, 1'-カルボニルイミダゾール (0.5 g) により 50 °C で 20 時間処理された。該混合物は濃縮されてカラムクロマトグラフィーで精製され (2→5% ジクロロメタン中 MeOH)、413 mg の (R)-tert-ブチル 2, 4-ジメトキシベンジル (2-オキソ-3-(1-(ピリジン-3-イル) エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) カルバメート (67) が得られた。

【0173】

(R)-tert-ブチル 5-アミノ-2-オキソ-3-(1-(ピリジン-3-イル) エチル)-2, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-カルボキシラート (69)。(R)-tert-ブチル 2, 4-ジメトキシベンジル (2-オキソ-3-(1-(ピリジン-3-イル) エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) カルバメートのジクロロメタン (15 ml) 溶液が TFA (15 ml)、およびトリエチルシラン (1.0 ml) で 1 時間処理された。該混合物は濃縮され、中間体 (R)-5-アミノ-3-(1-(ピリジン-3-イル) エチル)-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オン (68) が得られ、これはアセトニトリル (50 ml) 中に溶解され、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.0 g) および炭酸カリウム (3.0 g) と一緒に 2 時間激しく攪拌された。ジクロロメタン (200 ml) および水 (100 ml) が添加され、該有機層が分離された。該水層は分離され、硫酸ナトリウムで乾燥され、ろ過され、そして濃縮された。カラムクロマトグラフィー (2→3→4% ジクロロメタン中 MeOH) で 235 mg の (R)-tert-ブチル 5-アミノ-2-オキソ-3-(1-(ピリジン-3-イル) エチル)-2, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-カルボキシラート (69) が得られた。

【0174】

(R)-tert-ブチル 5-(5-シアノ-2-ニトロフェニルアミノ)-2-オキソ-3-(1-(ピリジン-3-イル) エチル)-2, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-カルボキシラート (70)。(R)-tert-ブチル 5-アミノ-2-オキソ-3-(1-(ピリジン-3-イル) エチル)-2, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-カルボキシラート (94 mg) および 3-フルオロ-4-ニトロベンゾニトリル (225 mg) の DMF (6 ml) 溶液が -25 °C に冷却され、NaH (鉱油中 60% w/w、75 mg) で処理され、ゆっくり -15 °C まで温められた。該混合物は -20 °C から -15 °C の範囲で 1 時間攪拌され、そして酢酸エチルで希釈され、飽和塩化アンモニウム溶液で急冷された。該有機相はブラインで 3 回洗浄され、分離され

、硫酸ナトリウムで乾燥され、ろ過され、濃縮された。カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中2% MeOH）で100mgの(R)-tert-ブチル5-（5-シアノ-2-ニトロフェニルアミノ）-2-オキソ-3-（1-（ピリジン-3-イル）エチル）-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-カルボキシラート（70）が得られた。

【0175】

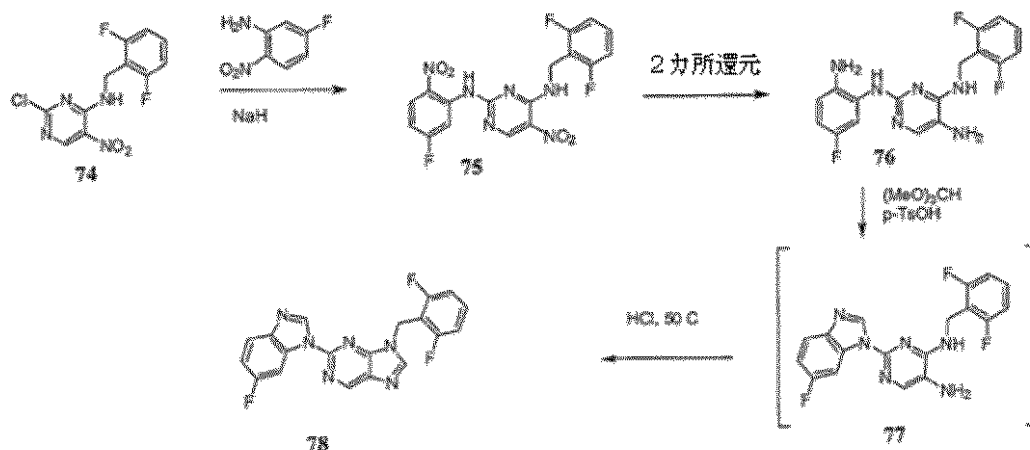
tert-ブチル5-（6-シアノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）-2-オキソ-3-（（R）-1-（ピリジン-3-イル）エチル）-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-カルボキシラート（72）。（R）-tert-ブチル5-（5-シアノ-2-ニトロフェニルアミノ）-2-オキソ-3-（1-（ピリジン-3-イル）エチル）-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-カルボキシラート（70）（100mg）のTHF（5ml）溶液は、0.5gのNa₂S₂O₄および0.25gのNaHCO₃からなる水溶液5mlで処理された。該混合液は赤色から若干の黄色へとすばやく変化し、これはニトロ基の減少を示唆している。該混合物は酢酸エチルで希釈され飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄された。該有機層が分離され、硫酸ナトリウムで乾燥され、ろ過され、濃縮されて中間体（R）-tert-ブチル5-（2-アミノ-5-シアノフェニルアミノ）-2-オキソ-3-（1-（ピリジン-3-イル）エチル）-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-カルボキシラート（71）が得られた。該中間体はTHF（5ml）、DMF（1ml）およびオルト蟻酸トリメチル（2ml）に溶解された。該混合物は10mgのp-トルエンスルホン酸で処理され、20時間攪拌された。該混合物は酢酸エチルで希釈され飽和炭酸水素ナトリウムで一度、飽和NaCl溶液で2度洗浄された。該有機層が分離され、硫酸ナトリウムで乾燥され、ろ過され、そして濃縮された。カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中2% MeOH）で57mgのtert-ブチル5-（6-シアノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）-2-オキソ-3-（（R）-1-（ピリジン-3-イル）エチル）-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-カルボキシラート（72）が得られた。

【0176】

3-（2-オキソ-3-（（R）-1-（ピリジン-3-イル）エチル）-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル）-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル（73）。tert-ブチル5-（6-シアノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）-2-オキソ-3-（（R）-1-（ピリジン-3-イル）エチル）-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-カルボキシラート（72）（57mg）のジクロロメタン（1ml）溶液はTFA（1ml）で1時間処理された。該混合物は濃縮され該結果TFA塩は、5ml EtOHへの溶解および0.5ml濃塩酸の添加によって、HCl塩に変換され、そして減圧下で該溶液は濃縮された。該手順は繰り返され、該結果残留物は最少量のメタノールに溶解され、エチルエーテルの添加によって微細化（triturated）された。3回の微細化(triturations)の後、3-（2-オキソ-3-（（R）-1-（ピリジン-3-イル）エチル）-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル）-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル（73）のHCl塩が黄褐色の固体として分離された：¹H-NMR（CD₃OD）δ 9.9 (br s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.0 (m, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 6.3 (q, 1H), 2.3 (d, 3H)であった。

【0177】

実施例23：位置特異的合成：9-（2,6-ジフルオロベンジル）-2-（6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）-9H-プリン（78）の合成。



10

【0178】

N^4 -(2,6-ジフルオロベンジル)- N^2 -(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-5-ニトロピリミジン-2,4-ジアミン(75)。アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム(100mg)が N -(2,6-ジフルオロベンジル)-2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-アミン(150mg)および5-フルオロ-2-ニトロアニリン(78mg)のTHF(10ml)溶液にRTで添加された。該混合物は30分間攪拌され、飽和 NH_4Cl 水溶液の添加によって急冷され、DCMで抽出され、分取HPLCで精製され、低い収量の N^4 -(2,6-ジフルオロベンジル)- N^2 -(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-5-ニトロピリミジン-2,4-ジアミン(75)(24mg)が得られ、 $MH^+ = 421$ であった。

20

【0179】

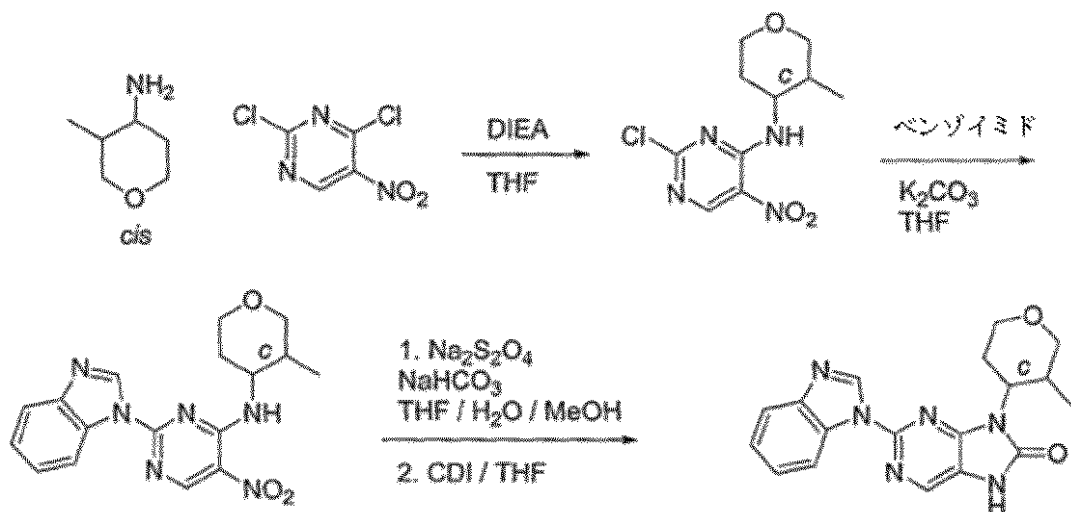
9-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9H-プリン(78)。亜ジチオン酸ナトリウム(テク、100mg)および炭酸水素ナトリウム(50mg)の水溶液(5ml)が新しく用意され、 N^4 -(2,6-ジフルオロベンジル)- N^2 -(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-5-ニトロピリミジン-2,4-ジアミン(75)(24mg)のTHF(5ml)溶液に添加された。該混合物は30分間激しく攪拌され、DCM(3x)で抽出された。集めた有機層はブラインで洗浄され、乾燥され、ろ過され、そして濃縮されて中間体 N^4 -(2,6-ジフルオロベンジル)- N^2 -(2-アミノ-5-フルオロフェニル)ピリミジン-2,4,5-トリアミン(76)が得られ、次の段階に用いられた。該中間体溶液に対して触媒量のパラトルエンスルホン酸一水和物、およびオルト蟻酸トリメチル(1ml)のメタノール(2ml)溶液に添加され、2時間後、濃塩酸(1ml)が添加され、該混合液は4時間50°Cで温められた。該反応溶媒は除去され、該残留物質は分取HPLCで精製され、9-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9H-プリン(78)がTFA塩として低収量(0.8mg)で得られ、 $MH^+ = 404$ であり、 1H NMR (5% $CD_3OD/CDCl_3$) δ 9.1 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.0 (t, 1H), 6.9 (m, 2H), 5.5 (s, 2H) ppm, ^{19}F NMR δ -76.6 (s, TFA), -114.5 (m), -117.1 (m)であった。

30

40

【0180】

実施例24: 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(シス-3-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



10

【0181】

2-クロロ-N-(シス-3-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミン。0.24 gのシス-3-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの塩酸塩（国際公開第2004/041161号）、およびDIEA（1.5 ml）の-78℃のTHF（10 ml）懸濁液に対して、2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン（0.72 g）が添加された。該混合液はゆっくり室温に達し、16時間攪拌された。該混合液は酢酸エチルで希釈され、ブラインで3回洗浄された。該有機層が分離され、硫酸ナトリウムで乾燥され、減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィー（20→40% 酢酸エチル/ヘキサン）により289 mgの表題化合物を得た。

20

【0182】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-(シス-3-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミン。2-クロロ-N-(シス-3-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミン（115 mg）のアセトニトリル（5 ml）溶液に対して、炭酸カリウム（300 mg）およびベンゾイミダゾール（150 mg）が添加された。該混合物は70℃で2.5時間攪拌された。70 ml 酢酸エチルで希釈した後、該混合物はブラインで洗浄され、硫酸ナトリウムで乾燥され、減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィー（50→100% 酢酸エチル/ヘキサン）により99 mgの表題化合物を得た。

30

【0183】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(シス-3-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-(シス-3-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミン（51 mg）のTHF（10 ml）溶液に対して、亜ジチオン酸ナトリウム（300 mg）および炭酸水素ナトリウム（150 mg）の水溶液（10 ml）が添加された。該混合物は少しの間青を呈しその後無色になった。該溶液の均質状態を保つためメタノール（1 ml）が添加された。該混合物70 ml 酢酸エチルで希釈され、ブラインで2回洗浄された。さらに別の50 ml 酢酸エチルにより該水溶液は抽出され、そして該集めた有機層は硫酸ナトリウムで乾燥され、減圧下で濃縮され、2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N4-(シス-3-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,5-ジアミンが得られた。該ジアミン中間体はTHF（5 ml）に溶解され、1,1'-カルボニルジイミダゾール（80 mg）により50℃で16時間処理された。該混合物は50 ml 酢酸エチルで希釈され、ブラインで3回洗浄された。該有機層が分離され、硫酸ナトリウムで乾燥され、減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィー（2→4% MeOH/DCM）により19.3 mgの表題化合物を得た。¹H-NMR（300 MHz, 5% CD₃OD in CDCl₃）δ

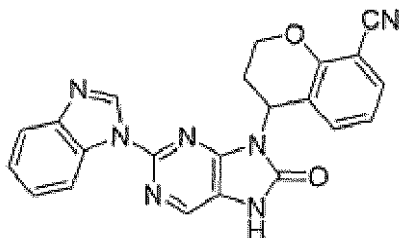
40

50

8.9 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.3 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.2 (d(br), 1H), 3.9 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.3 (t(br), 1H), 1.8 (d(br), 1H), 1.2 (d, 3H)であった。

【0184】

4-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリルの合成。



10

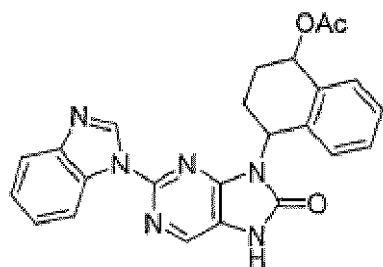
【0185】

表題化合物は、実施例24に記載の手順により4-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-8-カルボニトリルから合成された。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 6.94 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.33 (m, 1H); Mass (MH⁺) 410.1であった。

20

【0186】

シス/トランス-4-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアセテートの合成。



30

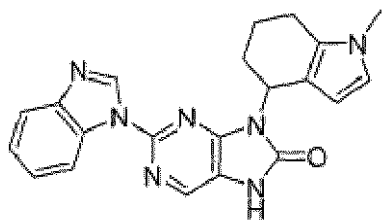
【0187】

表題化合物は、実施例24に記載の手順により4-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアセテートから合成された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.56 (s, 0.66H), 10.48 (s, 0.34H), 8.87 (s, 0.66H), 8.83 (s, 0.34H), 8.30 (s, 0.66H), 8.27 (s, 0.34H), 7.76-7.02 (m, 8H), 6.35 (m, 0.34H), 6.17 (m, 0.66H), 5.93 (s, 0.34H), 5.79 (m, 0.66H), 2.90-2.01 (m, 7H); Mass (MH⁺) 441.0であった。

【0188】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドル-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

40

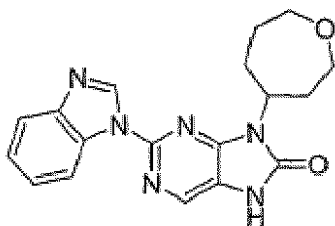


【0189】

表題化合物は、実施例24に記載の手順により1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドル-4-アミンから合成された。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.51 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 5.66 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.96 (m, 1H); Mass (MH⁺) 386.0であった。

【0190】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(オキセパン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

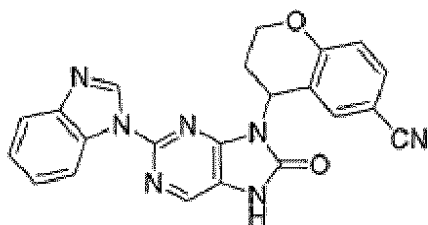


【0191】

表題化合物は、実施例24に記載の手順によりオキセパン-4-アミンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.0 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 4.6 (t, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.0 (m, 4H) ppmであった。

【0192】

4-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)クロマン-6-カルボニトリルの合成。

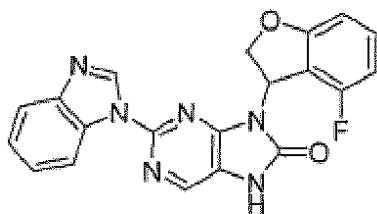


【0193】

表題化合物は、実施例24に記載の手順により4-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボニトリルから合成された。¹H-NMR of TFA salt (300 MHz, CDCl₃) δ 9.4 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 2H), 5.8-6.0 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H) であった。

【0194】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



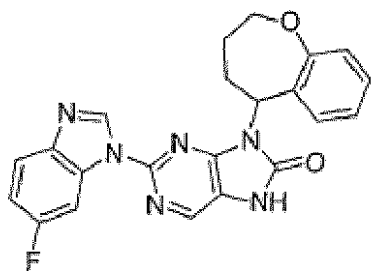
【0195】

表題化合物は、実施例24に記載の手順により4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-アミン（実施例37で合成された）から合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃+5%CD₃OD) δ 8.7 (s, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 3H), 6.7 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.3-6.4 (m, 1H), 4.8-4.9 (m, 2H) であった。

10

【0196】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b]オキセピン-5-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



20

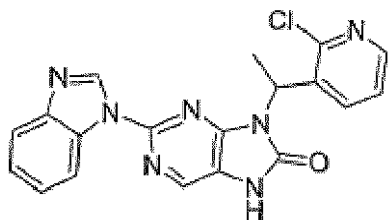
【0197】

表題化合物は、実施例24に記載の手順により2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b]オキセピン-5-アミン（4-アミノクロマンについての概要と同じ手順を用いて（J. Med. Chem., 2004年, 47巻, 5612ページ）対応するケトンから得られた）から合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃+5%CD₃OD) δ 8.8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 6.95-7.2 (m, 3H), 6.9 (t, 1H), 6.6 (d, 1H), 5.9 (d, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 2.0-2.3 (m, 3H) であった。

30

【0198】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(1-(2-クロロピリジン-3-イル)エチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



40

【0199】

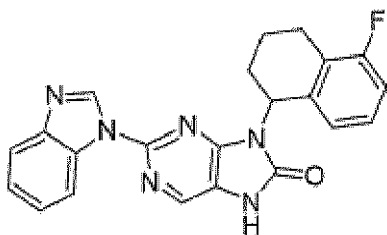
表題化合物は、実施例24に記載の手順により3-(α-アミノエチル)-2-クロロピリジンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.3 (m, 3H), 3.4 (m, 1H), 2.0 (d, 3H), p

50

pmであった。

【0200】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



10

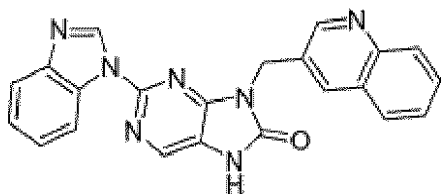
【0201】

表題化合物は、実施例24に記載の手順により5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.7 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.2 (q, 2H), 6.9 (m, 2H), 6.7 (d, 1H), 5.7 (m, 1H), 3.3 (s, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.4 (q, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), ppmであった。

【0202】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(キノリン-3-イルメチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

20



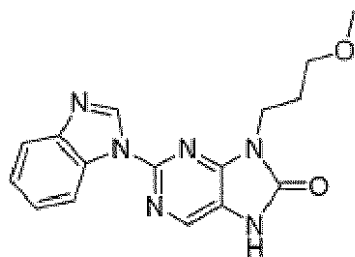
【0203】

表題化合物は、実施例24に記載の手順により3-アミノメチルキノリンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.8 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (t, 2H), 5.5 (s, 2H) ppmであった。

30

【0204】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(3-メトキシプロピル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



40

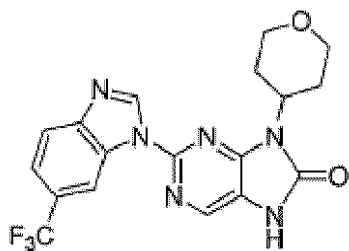
【0205】

表題化合物は、実施例24に記載の方法により3-メトキシプロパン-1-アミンから合成された。¹H NMR (CD₃OD) δ 9.71 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.13 (m, 2H); MS (M⁺) 325.2であった。

50

【0206】

9-(4-(2-(6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン)ピリジン-3-イルメチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



10

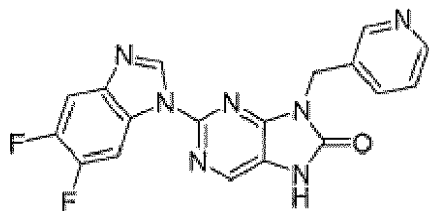
【0207】

表題化合物は、実施例24に記載の方法により3-メトキシプロパン-1-アミンから合成された。¹H NMR (CD₃OD + CHCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.85 (m, 2H); MS (MH⁺) 405.1であった。

【0208】

2-(5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(ピリジン-3-イルメチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

20



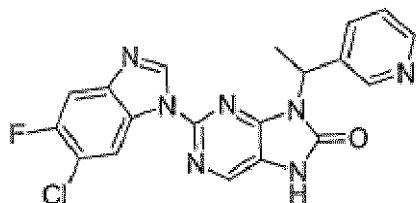
【0209】

表題化合物は、実施例24に記載の方法により5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(実施例4)から合成された。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.2 (s, 1H), 9.0 (br, 1H), 8.7 (br, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.4 (dd, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6 (m, 2H), 5.4 (s, 2H) であった。

30

【0210】

2-(6-クロロ-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



40

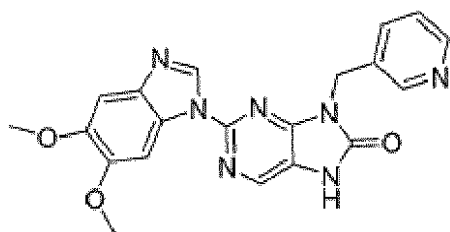
【0211】

表題化合物は、実施例24に記載の方法により6-クロロ-5-フルオロベンゾイミダゾールから合成された。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.2 (bs, 1H), 9.0 (m, 1H), 8.9-8.5 (m, 2H), 8.4 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 6.2 (q, 1H), 2.2 (d, 3H) であった。

【0212】

2-(5,6-ジメチルエトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(ピリジン-3-イルメチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

50

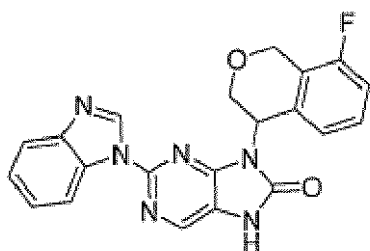


【0213】

表題化合物は、実施例24に記載の方法により5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾ[d]-イミダゾールから合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 4.8 (s, 2H), 3.7 (s, 6H) であった。

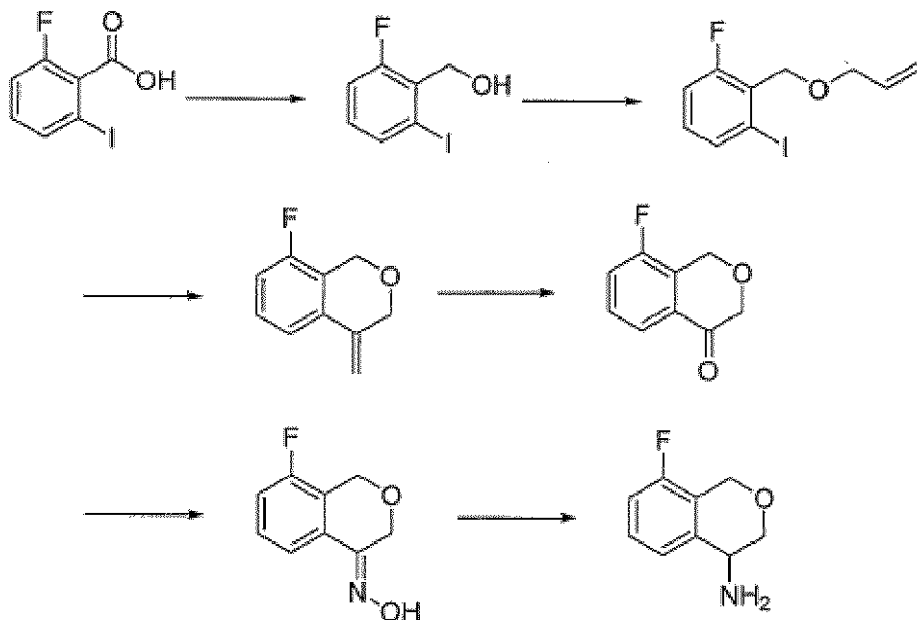
【0214】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(8-フルオロイソクロメン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成手順。



【0215】

8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-4-アミン。



【0216】

(2-フルオロ-6-ヨードフェニル)メタノール。攪拌された2-フルオロ-6-ヨード安息香酸(10 mmol) THF (6.5 ml) 溶液とトリメチルボレート(3.25 ml) に対してジメチルスルフィドボラン(12 mmol) がゆっくり添加され、20~25℃の温度が保たれた。さらに室温で16時間の攪拌が続けられ、そしてメタノール(1.44 ml) が注意深く添加された。該結果物は減圧下でエバポレートされ2.5 gの表題化合物が淡い黄色のオイルとして得られた。

【0217】

2-(アリロキシメチル)-1-フルオロ-3-ヨードベンゼン。(2-フルオロ-6-ヨードフェニル)メタノール(10mmol)の50ml THF溶液に対して、NaH(12mmol)が室温で少しずつ添加された。添加後、アリルブロマイド(12mmol)がゆっくり注射器で添加された。該反応混合物は、16時間室温で攪拌された。該結果白色不均一化合物は、水で急冷され、そして100ml Et₂Oで希釈され、その後水およびブラインで洗浄された。該有機層はMgSO₄で乾燥されそして真空乾燥させて濃縮して、2.8gの表題化合物が得られた。

【0218】

8-フルオロ-4-メチレン-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン。2-(アリロキシメチル)-1-フルオロ-3-ヨードベンゼン(1g)が20mlのCH₃CNおよび2.4mlのEt₃Nに溶解された。該反応溶液は真空脱気が3回おこなわれた後、Pd(OAc)₂(37.6mg)およびPPh₃(89.8mg)が添加された。該結果混合物は80℃で16時間加熱された。該反応混合物は室温に冷却され、Et₂Oで希釈された。該有機層は1N HCl、10%NaHCO₃、ブラインで洗浄され、そしてNa₂SO₄で乾燥された。ろ過の後、該ろ液は濃縮されて乾燥され、茶色のオイルが得られ、これはフラッシュクロマトグラフィーで精製され、200mgの表題化合物が得られた。

10

【0219】

8-フルオロ-1H-イソクロメン-4(3H)-オン。8-フルオロ-4-メチレン-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン(400mg)が1:1 MeOH/DCM(50ml)溶液に溶解され、1mlのピリジンが添加された。該混合物は-78℃に冷却され、該混合物はオゾン気泡が40分間通され、該反応はTLCでモニターされた。該混合物は-78℃で10分間窒素が流入され、そしてPPh₃で処理された。濃縮後、該結果残留物は分取TLCで精製され、300mgの表題化合物が得られた。

20

【0220】

8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-4-アミン。表題化合物は、実施例29に記載された手順によって8-フルオロ-1H-イソクロメン-4(3H)-オンから合成された。¹H-NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.4(m, 1H), 7.3(d, 1), 7.2(m, 1H), 5.0(d, 1H), 4.7(d, 1H), 4.4(s, 1H), 4.2(d, 1H) 3.9(d, 1H) ppmであった。

30

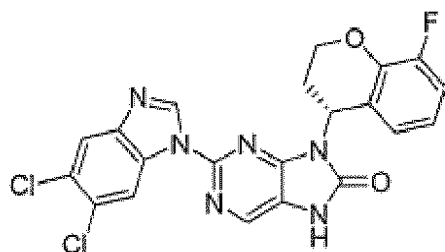
【0221】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(8-フルオロイソクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。表題化合物は実施例24に記載された手順によって8-フルオロイソクロマン-4-アミンから合成された。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.7(bs, 1H), 8.2(s, 1H), 7.6(m, 2H), 7.3-6.9(m, 4H), 6.8(d, 1H), 5.8(t, 1H), 5.0(s, 2H), 4.2(m, 2H)であった。

【0222】

実施例25。

40



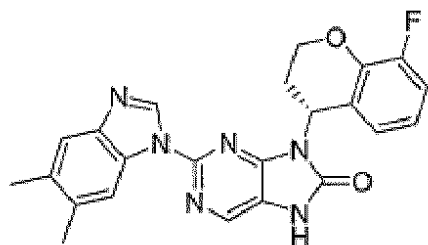
【0223】

2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。(R)-2

50

ークロロ-N-(8-フルオロクロマン-4-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミンのアセトニトリル溶液は5, 6-ジクロロベンゾイミダゾールおよび炭酸カリウムで処理された。該混合物は還流下で6時間攪拌され、室温に冷却され、150 mlの酢酸エチルで希釈され、1回30 mlの水で2度洗浄された。該有機層が分離され、硫酸マグネシウムで乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィーで精製され(2% MeOH/DCM)、中間体のニトロピリミジンアミンが得られた。表題化合物は該中間体のニトロピリミジンアミンから実施例24に記載された手順によって合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.0 (t, 1H), 6.6 (m, 2H), 5.9 (t, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.3 (m, 1H)であった。

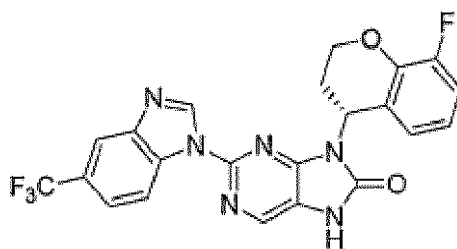
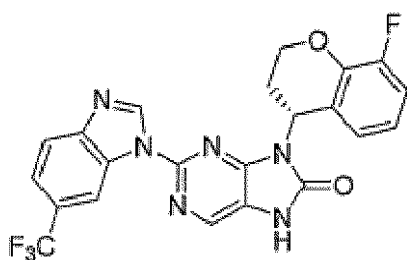
10



【0224】

2-(5, 6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。表題化合物は、実施例25に記載された手順によって5, 6-ジクロロベンゾイミダゾールから合成された。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.6 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.0 (t, 1H), 6.7 (m, 1H), 5.9 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 2.4 (d, 6H) であった。

20

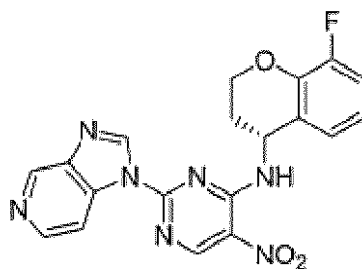
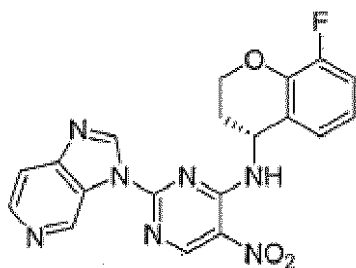


30

【0225】

9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンおよび9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。表題化合物は、実施例25に記載された手順によって5-トリフルオロメチルベンゾイミダゾール(米国特許出願公開第2004/0087601号)から合成された。カラムクロマトグラフィー(2% MeOH/DCM)の精製により、6-トリフルオロメチル異性体が最初に(¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (d, 2H), 8.4 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 6.7 (m, 2H), 5.9 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.4 (m, 1H)であった。)、その後5-トリフルオロ異性体が(¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 5.9 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.4 (m, 1H)であった。)溶出された。

40



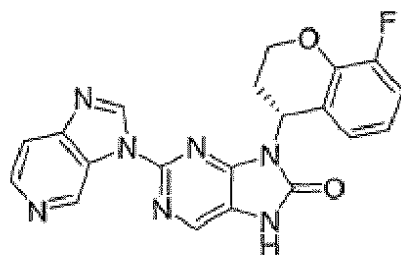
【0226】

10

N-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミンおよびN-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミン。表題化合物は、実施例25に記載された手順によって5-アザベンゾイミダゾールから合成された。カラムクロマトグラフィー(1% MeOH/DCM)の精製により、N-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミンが最初の溶出異性体として得られた($^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.8 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 5.8 (q, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.4 (m, 1H)

20

であった。)。N-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミンが二番目に溶出した($^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.4 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 5.7 (q, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.4 (m, 1H)であった。))。

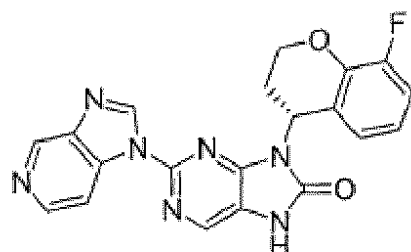


30

【0227】

9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。表題化合物は、実施例24に記載された手順によってN-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミンから合成された。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.8 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.3 (m, 2H), 7.0 (t, 1H), 6.7 (m, 2H), 5.9 (t, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 1H)であった。

40



50

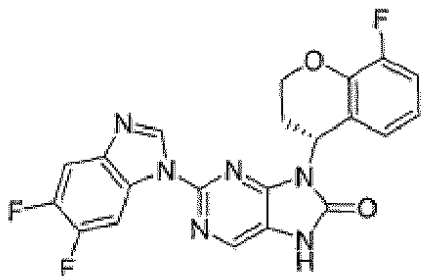
【0228】

9-((R)-フルオロクロマン-4-イル)-2-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。表題化合物は、実施例24に記載された手順によりN-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミンから合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.3 (d, 2H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 6.7 (m, 2H), 5.9 (t, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 1H)であった。

【0229】

2-(5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。

10



【0230】

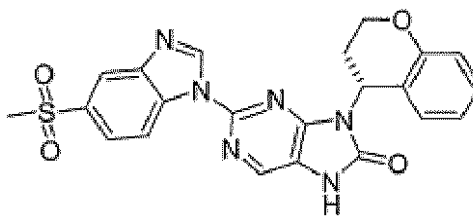
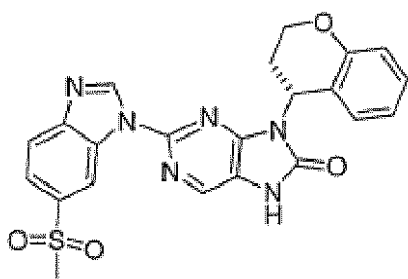
表題化合物は実施例25に記載された手順によって5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(実施例4)から合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.1 (t, 1H), 6.8 (m, 1H), 5.9 (t, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.4 (m, 1H) ppmであった。

20

【0231】

9-((R)-クロマン-4-イル)-2-(6-メタンスルホニル-ベンゾイミダゾール-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オンおよび9-((R)-クロマン-4-イル)-2-(5-メタンスルホニル-ベンゾイミダゾール-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オンの合成。

30



【0232】

表題化合物は、実施例25に記載された手順によって5-メチルスルホニルベンゾイミダゾール(実施例4および5で合成された)から合成された。カラムクロマトグラフィー(2% MeOH/DCM)で精製され、最初の溶出異性体として9-((R)-クロマン-4-イル)-2-(6-メタンスルホニル-ベンゾイミダゾール-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン:¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (t, 1H), 5.9 (t, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (t, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.4 (m, 1H) ppm、および第二の溶出異性体として9-((R)-クロマン-4-イル)-2-(5-メタンスルホニル-ベンゾイミダゾール-1-イル)-7,9-ジヒドロプリン-8-オン:¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.9 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.2 (m, 1

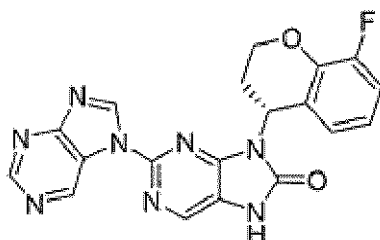
40

50

H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (t, 1H), 5.9 (t, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.4 (t, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.4 (m, 1H) ppmが得られた。

【0233】

9-((R)-フルオロクロマン-4-イル)-2-(7H-プリン-7-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



10

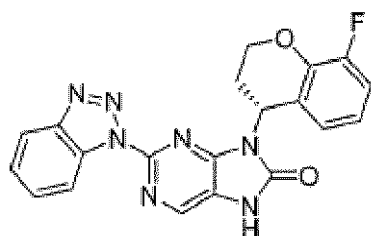
【0234】

表題化合物が、実施例25に記載された手順によって7H-プリンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.4 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 5.9 (t, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.4 (m, 1H) ppmであった。

【0235】

2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾル-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

20



【0236】

表題化合物は、実施例25に記載された手順によって1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾルから合成された。¹H-NMR (5% CD₃OD in CDCl₃) δ 8.4 (br s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 7.0-6.9 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 5.9 (dd, 1H), 4.5 (dt, 1H), 4.3 (td, 1H), 2.9-2.8 (m, 1H), 2.4-2.2 (m, 1H) ppmであった。

30

【0237】

実施例26。3-(9-((R)-6,8-ジフルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル：



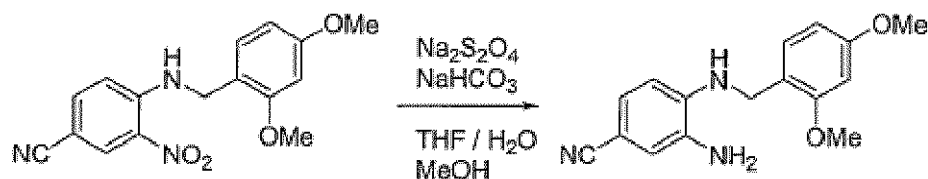
40

【0238】

4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-ニトロベンズニトリル。4-フルオロ-3-ニトロベンズニトリル (5.0 g) の THF (100 ml) 溶液は、DIEA (6.3 ml) および 2,4-ジメトキシベンジルアミン (5.0 ml) で処理され、24 時間攪拌された。該溶媒はエバポレートされ、該粗混合物は酢酸エチル (100 ml) に溶解された。該溶液は 1 M HCl で一度、飽和 NaCl 水溶液 (いずれも 100 ml) で 2 度洗浄された。該有機層が分離され、Na₂SO₄ で乾燥され、減圧下で濃縮された

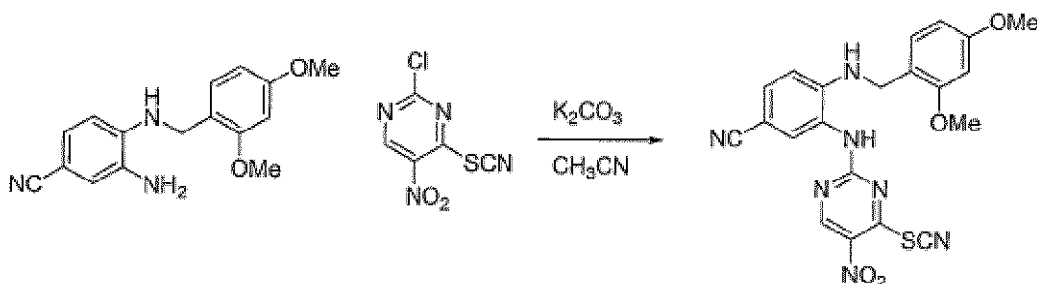
50

。カラムクロマトグラフィー（20% 酢酸エチル／DCM）によって9.25gの表題化合物が得られた。



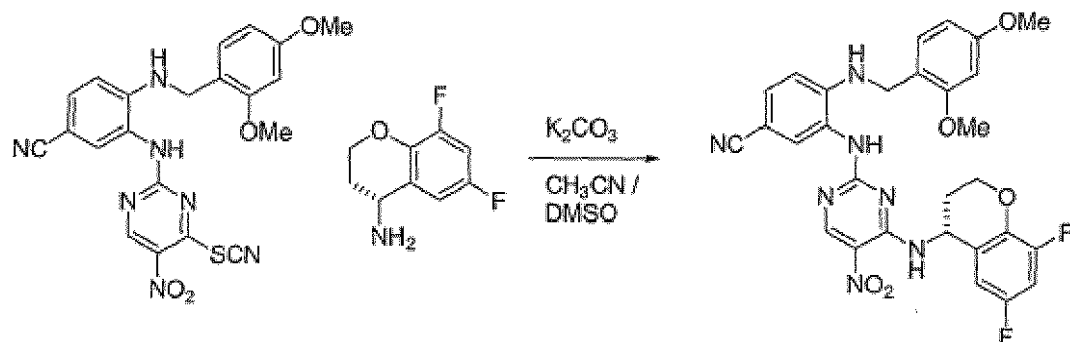
【0239】

4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-アミノベンゾニトリル。4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-ニトロベンゾニトリル（4.54g）のTHF（400ml）水溶液が、亜ジチオン酸ナトリウム（20g）および炭酸水素ナトリウム（10g）の入った蒸留水（350ml）で処理された。十分な量のメタノールが均質を保つためにただちに添加（50ml）された。該水層は400ml酢酸エチルで再度抽出された。該集めた有機層は飽和NaCl（500ml）水溶液で洗浄され、分離された。該有機相はNa₂SO₄で乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮され、4.33gの表題化合物を得た。



【0240】

4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-((5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリル。4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-アミノベンゾニトリル（3.9g）のアセトニトリル（100ml）溶液は0℃に冷却され、炭酸カリウム（6.3g）で、その後3gの2-クロロ-5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン（国際公開第2003/032994号）を含むアセトニトリル（50ml）溶液で処理された。該混合液は0℃で30分、室温で30分攪拌された結果、沈殿を形成した。該混合物は0℃に急冷され、4%酢酸（150ml）が添加され、ろ過された。該沈殿は100mlアセトニトリル中で旋回され、再度ろ過された。該沈殿はアセトニトリルで洗浄され、その結果、低速溶解の生成物がろ過された。空気乾燥の後、1.5gの表題化合物が沈殿ケーキとして残った。該ろ液は酢酸エチルで抽出され、Na₂SO₄で乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィー（0→20% 酢酸エチル／DCM）およびアセトニトリルからの再結晶によって0.415gの追加表題化合物が得られた。



10

20

30

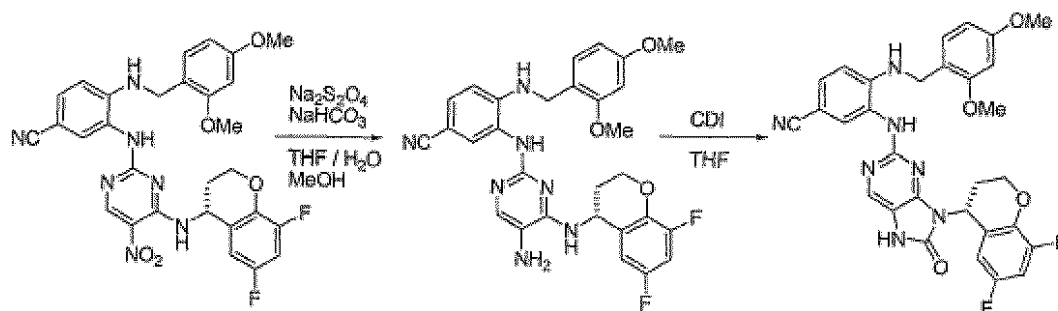
40

50

【0241】

(R)-4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(4-(6,8-ジフルオロクロマン-4-イルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリル。部分的4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリル(415mg)の40mlアセトニトリル懸濁液は(R)-6,8-ジフルオロクロマン-4-アミン塩(320mg)のDMSO(10ml)溶液で、その後炭酸カリウム(1.0g)で処理された。該混合物は24時間攪拌され、そして酢酸エチル(200ml)で希釈された。該混合物は飽和塩化アンモニウム(200ml)水溶液で1度、そして飽和NaCl(200ml)水溶液で3度洗浄された。該有機層が分離され、 Na_2SO_4 で乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィー(20→40% 酢酸エチル/ヘキサン)によって358mgの表題化合物が得られた。

10

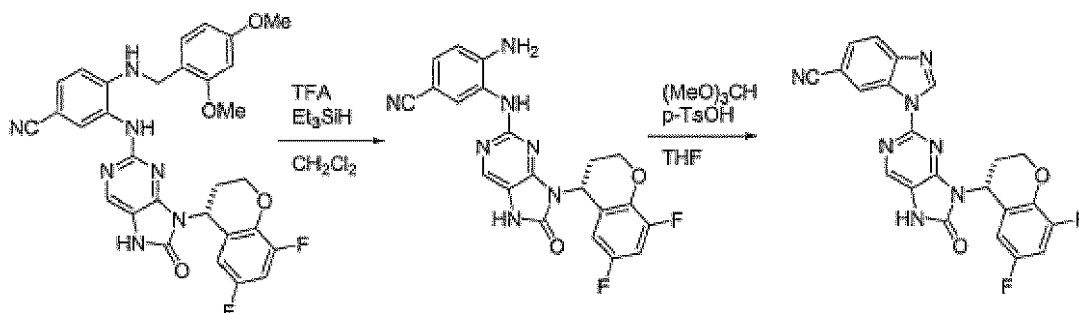


20

【0242】

(R)-4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(9-(6,8-ジフルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルアミノ)ベンゾニトリル。(R)-4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(4-(6,8-ジフルオロクロマン-4-イルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリル(358mg)のTHF(25ml)溶液は、亜ジチオン酸ナトリウム(1.5g)の入った20ml蒸留水中および炭酸水素ナトリウム(1.5g)で処理された。メタノール(5ml)が溶液の均質を保つために添加された。15分後、該混合物は酢酸エチル(100ml)で洗浄され、飽和NaCl(2×100ml)水溶液で洗浄された。該有機層が分離され、 Na_2SO_4 で乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮され、中間体(R)-4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(5-アミノ-4-(6,8-ジフルオロクロマン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリルが得られた。該中間体はTHF(5ml)中に溶解され、カルボニルジイミダゾール(0.55g)で16時間処理された。該混合物は酢酸エチル(100ml)で希釈され飽和NaCl(2×100ml)水溶液で2度洗浄された。該有機層が分離され、 Na_2SO_4 で乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィー(2→3% MeOH/DCM)により230mgの表題化合物を得た。

30



40

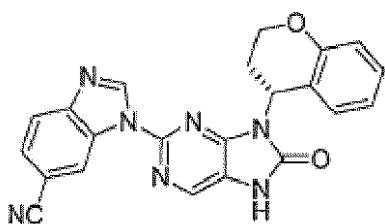
【0243】

50

3-(9-((R)-6,8-ジフルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル。(R)-4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(9-(6,8-ジフルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルアミノ)ベンゾニトリル(230mg)のDCM(5ml)溶液がTFA(5ml)およびトリエチルシラン(1ml)で16時間処理された。該混合物は減圧下で濃縮され、中間体(R)-4-アミノ-3-(9-(6,8-ジフルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルアミノ)ベンゾニトリルが得られた。該中間体は5ml THFに溶解され、3mlのオルト蟻酸トリメチルで、その後p-トルエンスルホン酸(3mg)に溶解された。1時間後、該混合物は酢酸エチル(100ml)に溶解され、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlで1度洗浄された。該有機層が分離され、 Na_2SO_4 で乾燥され、ろ過され、そして減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィー(50→100% 酢酸エチル/ヘキサン)によって78mgの表題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 5% CD_3OD in CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 6.8 (td, 1H), 6.4 (dd, 1H), 5.8 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (td, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.3 (m, 1H)であった。

10

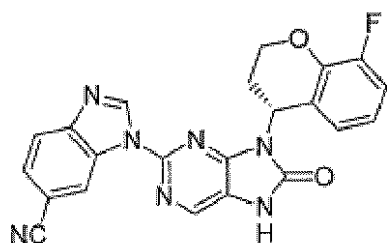
20



【0244】

3-(9-((R)-クロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル。表題化合物は、実施例26に記載された手順によって(R)-クロマン-4-アミンから合成された。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 5% CD_3OD in CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (td, 1H), 5.8 (dd, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.3 (m, 1H)であった。

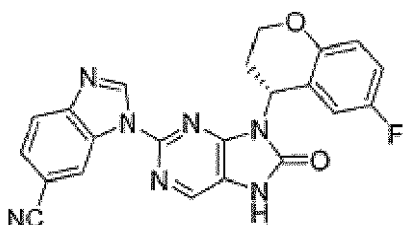
30



【0245】

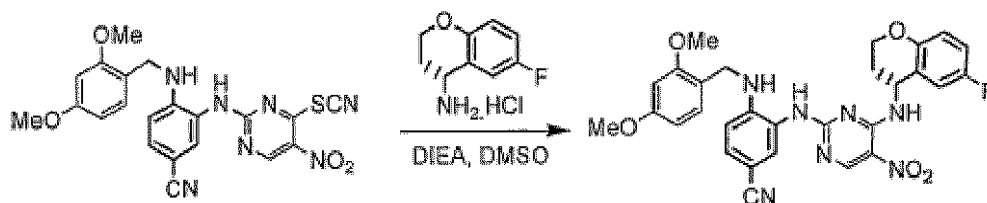
3-[9-(8-フルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル。表題化合物は、実施例26に記載された手順によって(R)-8-フルオロクロマン-4-アミンから合成された。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.0 (t, 1H), 6.6 (m, 2H), 5.8 (t, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 1H)であった。

40



【0246】

3-(9-((R)-6-フルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル。表題化合物は実施例26に記載された手順によって(R)-6-フルオロクロマン-4-アミンから合成された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃+5%CD₃OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.0-7.1 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 1H), 6.49 (dd, 1H), 5.76 (br t, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 4.24 (br t, 1H), 2.7-2.9 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H) であった。クロマニルアミンの導入状態は下記によって改良された:

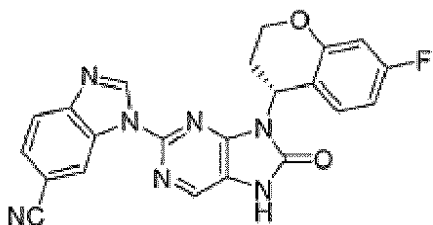


【0247】

(R)-4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(4-(6-フルオロクロマン-4-イルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリル。4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリル(139 mg)の無水DMSO(3 ml)溶液が、(R)-6-フルオロクロマン-4-アミンヒドロクロライド(79 mg)の無水DMSO(3 ml)溶液およびDIEA(0.21 ml)溶液中に添加され、濃い赤の該結果溶液がRTにおいてアルゴン雰囲気下で攪拌され、それが終わって該溶液は黄色へと明るくなった。該反応が完了し、該混合物は冷水槽で0℃に冷却され、水(25 ml)が添加された(発熱)。黄色固体の該結果物はろ過によって集められ、水が追加されて洗浄され、空気乾燥され、そしてCH₂Cl₂に溶解され、該有機溶液は乾燥され(MgSO₄)、ろ過され、そしてエバポレートされて表題化合物を得た(定量)。NMR CDCl₃ ¹H δ 9.0 (s, 1H), 8.6(d, 1H), 7.7 (br s, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.0-6.8 (m, 4H), 6.5-6.4 (m, 2H), 5.2 (br s, 1H), 4.3 (s, 2H), 4.2 (br s, 2H), 3.8 (s, 6H), 2.2 (br s, 1H), 1.8 (br s, 1H); ¹⁹F δ -123 ppm; MH⁺ = 572であった。

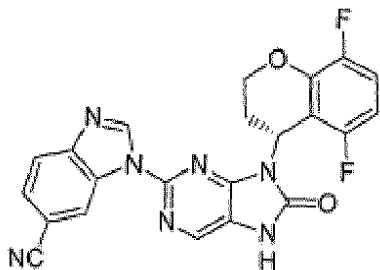
【0248】

この化合物は実施例26に概略が記載された手順をとることによって3-(9-((R)-6-フルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル



【0249】

3-(9-((R)-7-フルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル。表題化合物は、実施例26に記載された手順により(R)-7-フルオロクロマン-4-アミンから合成された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃+5%CD₃OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.7-6.9 (m, 2H), 6.4-6.5 (m, 1H), 5.78 (br t, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.32 (br t, 1H), 2.7-2.9 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H) であった。



10

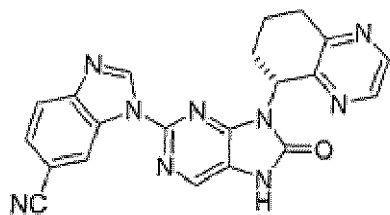
【0250】

3-[9-(5,8-ジフルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル。表題化合物は、実施例26に記載された手順によって(R)-5,8-ジフルオロクロマン-4-アミンから合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 5.9 (t, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.5 (m, 2H) であった。

20

【0251】

3-(8-オキソ-9-((R)-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン-5-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルの合成。



30

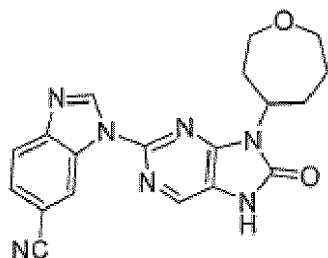
【0252】

表題化合物は、実施例26に記載の手順により(R)-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン-5-アミン(実施例34)から合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.8 (br, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 5.9 (dd, 2H), 3.2-3.5 (m, 2H), 2.8 (q, 1H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.1 (m, 1H) であった。

40

【0253】

3-(9-オキセパン-4-イル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリルの合成。

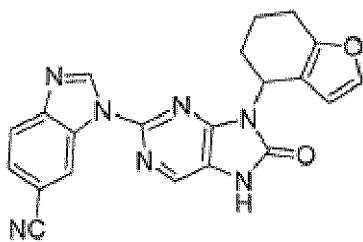


【0254】

表題化合物は、実施例26に記載された手順によってオキセパン-4-アミン（実施例29のようにオキセパン-4-オン（Chemische Berichte, 1958年, 91巻, 1589ページ）のオキシム還元によって得られた）から合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.2 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 4.7 (t, 1H), 3.8 (m, 6H), 2.7 (m, 2H), 2.0 (m, 2H) ppmであった。

【0255】

3-(8-オキソ-9-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルの合成。

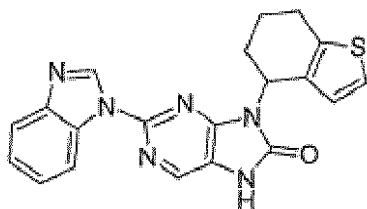


【0256】

表題化合物は、実施例26に記載された手順によって4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-アミン（実施例33のように6, 7-ジヒドロベンゾフラン-4(5H)-オンの還元的アミノ化によって得られた）から合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.0 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 5.6 (t, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.8 (d, 2H), 2.3 (m, 3H), 2.0 (m, 1H) ppmであった。

【0257】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

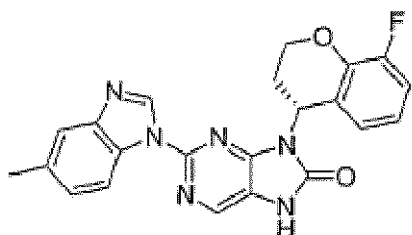


【0258】

表題化合物は、実施例26に記載された手順によって4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-4-アミン（実施例33のように6, 7-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-4(5H)-オンの還元的アミノ化によって得られた）から合成された。¹H-NMR (5% CD₃OD in CDCl₃) δ 9.2 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8-7.7 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 5.7 (dd, 1H), 3.0 (br s, 2H), 2.4-2.0 (m, 4H) ppmであった。

【0259】

9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-2-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



10

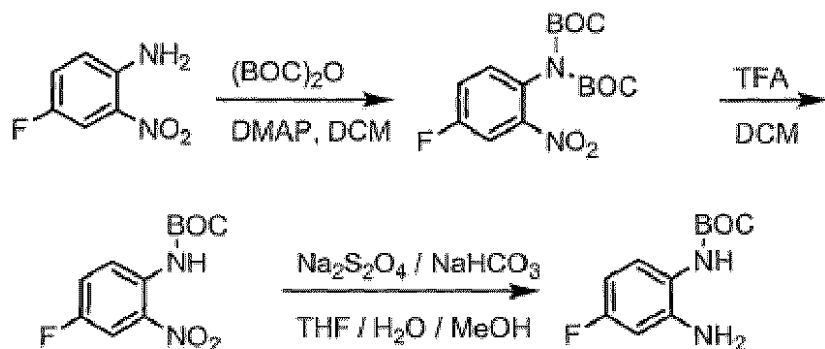
【0260】

表題化合物は、実施例26に記載された手順によって(R)-8-フルオロクロマン-4-アミンおよび4-フルオロ-3-ニトロトルエンから合成された。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.0 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 5.8 (t, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (m, 1H) ppmであった。

【0261】

実施例27。2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン：

20



30

【0262】

4-フルオロ-2-ニトロフェニルジ-tert-ブチルイミドジカルボナート。触媒量のDMA Pが、4-フルオロ-2-ニトロベンゼナミン(0.78g)およびジ-tert-ブチルジカルボナート(2.18g)のDCM(20ml)混合液に加えられ、15時間室温で攪拌された。該混合液はH₂Oで希釈され2回DCMで抽出され、該集めた有機物は乾燥され、ろ過され、そしてエバポレートされてビス-BOC物質(収量)がえられた。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.8 (dd, 1H), 7.3 (m, 2H), 1.4 (s, 18H)であった。

【0263】

tert-ブチル4-フルオロ-2-ニトロフェニルカルバミン酸。(手順: Connell, R. D.; Rein, T.; Akermarck, B.; Helquist, P. J. J. Org. Chem. 1988年, 53巻, 3845ページ)ビス-BOC物質のDCM(20ml)攪拌溶液に対してTFA(0.58ml)が添加された。3時間後、該反応はNaHCO₃(5ml)溶液で急冷され、ブラインが添加され、該混合物は分離され、追加的なDCMによって抽出された。該集めた有機物はエバポレートされ、カラムクロマトグラフィー(溶出液は7.5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製され、表題化合物(1.12g)が得られた。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.5 (br 1H), 8.5 (dd, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.3 (m, 1H), 1.5 (s, 9H)であった。

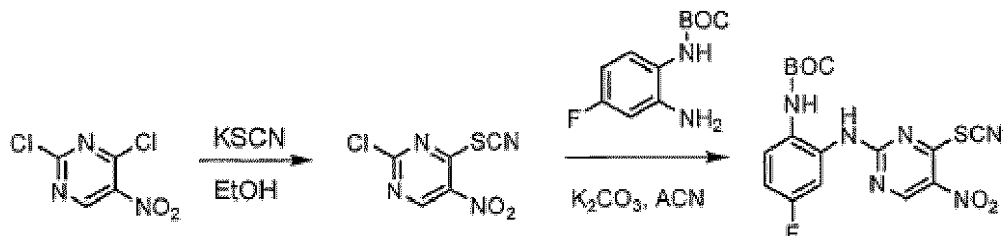
40

【0264】

tert-ブチル2-アミノ-4-フルオロフェニルカルバミン酸。tert-ブチル

50

ー４－フルオロ－２－ニトロフェニルカルバミン酸（０．３４ｇ）のＴＨＦ（３０ｍｌ）溶液に対して予混された亜ジチオン酸ナトリウム（２ｇ）および炭酸水素ナトリウム（１ｇ）の水（５０ｍｌ）溶液が添加された。ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）が混合を補助するための加えられ、室温で３０分間攪拌され、塩化ナトリウムが該溶液を飽和させるために添加された。該結果混合物は酢酸エチル（２ｘ）で抽出された。該集めた有機物は乾燥され、ろ過され、そしてエバポレートされて表題化合物（収量）を得、次の段階のために用いられた。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.5 (dd, 1H), 6.6 (dd, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.4 (br 1H), 4.7 (br 2H), 1.5 (s, 9H); MH⁺ = 227 (minor) 127 (- BOC), 171 (-tBu)であった。



10

【0265】

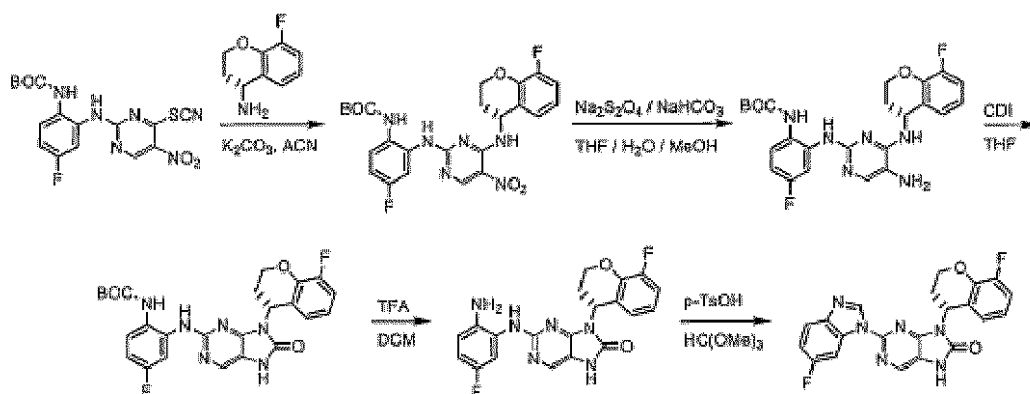
２－クロロ－５－ニトロ－４－チオシアナトピリミジン。（周知の化合物、例えば国際公開第２００３／０３２９９４号）炭酸カリウム（０．９７ｇ、１０ｍＭ）が２，４－ジクロロ－５－ニトロピリミジン（１．９４ｇ、１０ｍＭ）のエタノール（４０ｍｌ）溶液に添加され、水槽で０℃に冷却された。該溶液は０℃で３０分間攪拌され、そして該槽が取り除かれ、該結果懸濁液は６０分かけてＲＴになるにまかせられ、水（１００ｍｌ）が添加された。該沈殿物はろ過により集められ、冷水で洗浄され、ＤＣＭに溶解され、乾燥（ＭｇＳＯ₄）され、ろ過され、エバポレートされて表題化合物（１．７ｇ）が得られた。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.4 (s, 1H)であった。

20

【0266】

tert-ブチル４－フルオロ－２－（５－ニトロ－４－チオシアナトピリミジン－２－イルアミノ）フェニルカルバミン酸。炭酸カリウム（２０７ｍｇ）が２－クロロ－５－ニトロ－４－チオシアナトピリミジン（１０８ｍｇ）およびtert-ブチル４－フルオロ－２－ニトロフェニルカルバミン酸（１１３ｍｇ）のＡＣＮ（５ｍｌ）攪拌溶液に添加され、１５時間攪拌された。該溶液はブラインで希釈され、酢酸エチル（２ｘ）で抽出された。該集めた有機物はエバポレートされ、溶出液は３０％酢酸エチル／ヘキサン、カラムクロマトグラフィーで精製され、表題化合物（１４４ｍｇ、７１％収量）を得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.5 (br s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 8.9 (br s, 1H), 7.7-7.4 (m, 2H), 7.1 (br s, 1H), 1.5 (s, 9H), 1.5 (s, 9H); MH⁺ = 407, 307 (-BOC), 351 (-tBu)であった。

30



40

【0267】

（Ｒ）－tert-ブチル４－フルオロ－２－（４－（８－フルオロクロマン－４－イルアミノ）－５－ニトロピリミジン－２－イルアミノ）フェニルカルバミン酸。（Ｒ）－

50

8-フルオロクロマン-4-アミン塩酸塩 (104 mg) の DMSO (2 ml) 溶液および炭酸カリウム (141 mg) が tert-ブチル 4-フルオロ-2-(5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ) フェニルカルバミン酸 (140 mg) の ACN (10 ml) 攪拌溶液に添加された。該混合液は 15 時間室温で攪拌され、そしてブラインと酢酸エチル間に分割され、分離された。該水層は追加された酢酸エチルで洗浄され、集めた有機物はエバポレートされ、溶出液 20-30% 酢酸エチル/H のカラムクロマトグラフィーで精製され、表題化合物を収率 83% で得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.1 (s, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.2 (br s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.3-6.8 (m, 4H), 6.5 (s, 1H), 5.5 (br s, 1H), 4.4 (m 2H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.5 (s, 9H); MH⁺ = 515, 459 (-dBu) であった。

10

【0268】

(R)-tert-4-フルオロ-2-(9-(8-フルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルアミノ) フェニルカルバミン酸塩。(R)-tert-ブチル 4-フルオロ-2-(4-(8-フルオロクロマン-4-イルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イルアミノ) フェニルカルバミン酸 (141 mg) の THF (20 ml) 溶液に対して予混された亜ジチオン酸ナトリウム (0.6 g) および炭酸水素ナトリウム (0.3 g) の水 (50 ml) 溶液が添加された。メタノール (5 ml) が溶液の混合の補助のために添加され、これは 30 分室温で攪拌され、炭酸ナトリウムが該溶液を飽和させるために添加された。該結果混合物は酢酸エチル (2 x) で抽出され、該集めた有機物は乾燥され、ろ過され、そしてエバポレートされて (R)-tert-ブチル 2-(5-アミノ-4-(8-フルオロクロマン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-フルオロフェニルカルバミン酸塩が得られ、これは次の段階に用いられ、MH⁺ = 485 であった。

20

【0269】

上記物質の THF (5 ml) 攪拌溶液に CDI (131 mg) が添加された。15 時間の後、ブラインおよび酢酸エチルが添加され、該混合物は分離された。水層は追加された酢酸エチルで洗浄され、集めた有機物はエバポレートされカラムクロマトグラフィーで精製 (溶出液 3% メタノール/DCM) され、表題化合物を得た (86 mg、2 段階で 62% の収率)。¹H-NMR (300 MHz, 5% CD₃OD in CDCl₃) δ 7.9 (s, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.3 (m, 1H), 6.9 (dd, 1H), 6.7-6.5 (m, 3H), 5.7 (dd, 1H), 4.6 (m 1H), 4.3 (td, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.5 (s, 9H); MH⁺ = 511, 411 (-BOC), 455 (-/Bu) であった。

30

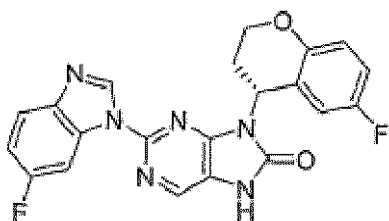
【0270】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。新しく用意された 30% TFA/DCM (5 ml) 溶液に対して (R)-tert-ブチル 4-フルオロ-2-(9-(8-フルオロクロマン-4-イル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルアミノ) フェニルカルバミン酸塩が添加され、該溶液は室温で 60 分間攪拌され、該溶媒は減圧下で取り除かれ、(R)-2-(2-アミノ-5-フルオロフェニルアミノ)-9-(8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンが得られて使用され、MH⁺ = 411 であった。

40

【0271】

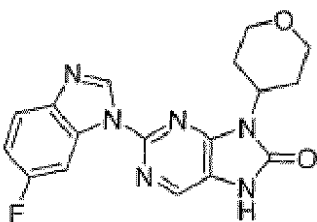
上記のジアミンにはメタノール (2 ml)、オルト蟻酸トリメチル (2 ml) および p-TsOH (触媒) が添加された。該混合液は RT で 60 分間攪拌され、そして該溶媒は減らされ、該結果物質は DCM およびブライン間で分割され、分離された。該粗生成物はカラムクロマトグラフィー (溶出液 4% メタノール/DCM) で精製され、表題化合物 (46 mg) を得た。¹H-NMR (300 MHz, 5% CD₃OD in CDCl₃) δ 8.7 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 6.6 (m, 2H), 5.8 (dd, 1H), 4.6 (m 1H), 4.3 (td, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.3 (m, 1H); MH⁺ = 421 であった。



【0272】

2-((6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-6-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。表題化合物は、実施例27に記載された手順により(R)-6-フルオロクロマン-4-アミンから合成された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃+5%CD₃OD): δ 8.72 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.5-7.7 (m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 6.8-6.9 (m, 1H), 6.54 (dd, 1H), 5.78 (br t, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H) であった。

10

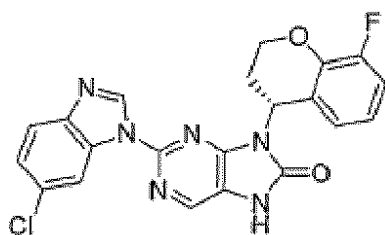


20

【0273】

2-((6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。表題化合物は、実施例27に記載された手順によって4-アミノテトラヒドロピランから合成された。¹H NMR (J₆-DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.25 (td, J= 9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.03 (dd, J= 11.1, 3.9 Hz, 2H), 3.50 (t, J= 11.1 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.78 (m, 2H) であった。

30



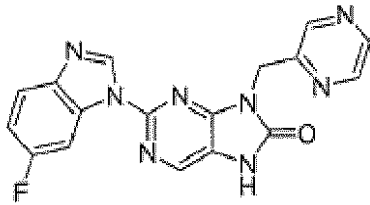
【0274】

2-((6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。表題化合物は、実施例27に記載された手順により(R)-8-フルオロクロマン-4-アミンおよび4-クロロ-2-ニトロベンゼンアミンから合成された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃+5%CD₃OD): δ 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.9 (td, 1H), 6.7-6.5 (m, 2H), 5.8 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (td, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.3 (m, 1H) であった。

40

【0275】

2-((6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(ピラジン-2-イルメチル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

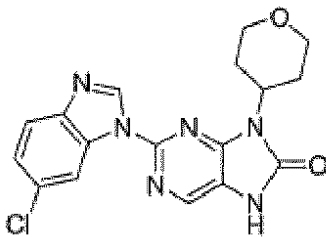


【0276】

表題化合物は、実施例27に記載された手順によってピラジン-2-イルメタナミンから合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + 5% CD₃OD) δ 8.9 (br, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.5 (s, 1H) 8.2 (s, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.0 (td, 1H), 5.3 (s, 2H)であった。 10

【0277】

2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



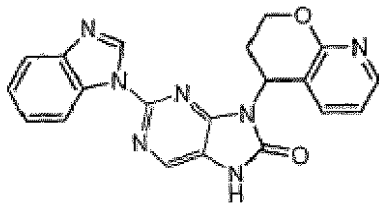
20

【0278】

表題化合物は、実施例27に記載された手順によって4-アミノテトラヒドロピランおよび4-クロロ-2-ニトロベンゼンアミンから合成された。¹H NMR (CD₃OD + CHCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.85 (m, 2H); MS (MH⁺) 371.1であった。

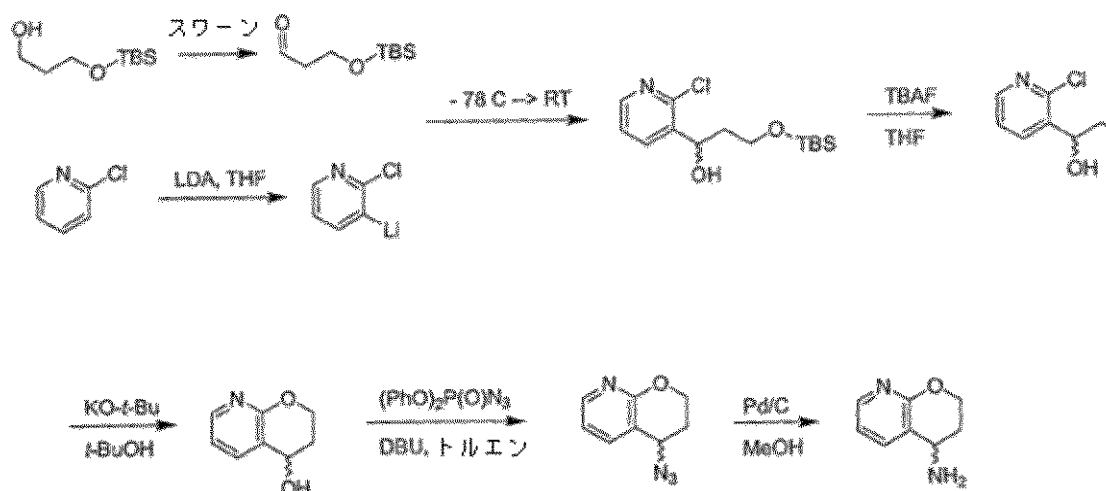
【0279】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成手順。 30



【0280】

3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの合成。 40



10

20

30

40

50

【0281】

3-(tert-butyldimethylシリルオキシ)-1-(2-クロロピリジン-3-イル)プロパン-1-オール。(文献Murtiashaw, C. W., et. al. J. Org. Chem., 1992年, 57巻, 1930-1933ページに似た手順で合成された)。3-(tert-butyldimethylシリルオキシ)プロパン-1-オールのTHF (10ml) 溶液からスワーン酸化によって(Li, X.; Lantrip, D.; Fuchs, P. L. J Am. Chem. Soc, 2003年, 125巻, 14262-14263ページ, 支援情報のとおり) 得た、3-(tert-butyldimethylシリルオキシ)プロパノール(2.3g)がゆっくり両頭針で2-クロロ-3-リチオピリジン(新しく合成されたLDAから順繰りに合成された)(11.4mM)および2-クロロピリジン(11.4mM)(Gribble, G. W.; Saulnier, M. G. Tet. Lett. 1980年, 21巻, 4137-4140ページのとおりの-78°C THF (25ml) 溶液に添加された。該結果混合物は15時間かけてゆっくりRTまで温められ、加えられた飽和NH₄Cl(2mL)で急冷され、溶媒は減圧下で減らされた。該結果スラリーは酢酸エチルで処理され、ブラインで洗浄され、そしてカラムクロマトグラフィー(溶出液は15、20および25%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製されて表題化合物(1.0g)を得、NMR CDCl₃ ¹H δ 8.3 (dd, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.3 (dd, 1H), 5.2 (d, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H) 0.9 (s, 9H), 0.1 (s, 6H); MH⁺ = 302/304であった。

【0282】

1-(2-クロロピリジン-3-イル)プロパン-1, 3-ジオール。フッ化テトラブチルアンモニウムのTHF (1M, 3.3ml) 溶液が3-(tert-butyldimethylシリルオキシ)-1-(2-クロロピリジン-3-イル)プロパン-1-オールのTHF (5ml) 溶液に添加され、60分間攪拌され、そしてシリカゲルが添加されて減圧下で溶媒が除去された。全フラスコ内容物は用意されたカラムに添加され、75%酢酸エチル/ヘキサンで溶出され、表題化合物(0.49g)を得、NMR CD₃OD ¹H δ 8.3 (dd, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.4 (dd, 1H), 5.1 (dd, 1H), 3.8 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (m, 1H); MH⁺ = 188/190であった。

【0283】

3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-4-オール。カリウムtert-ブトキシド(0.88g)が1-(2-クロロピリジン-3-イル)プロパン-1, 3-ジオール(0.49g)のtert-ブタノール溶液に添加され、該溶液は3時間還流下で温められ、RTに冷やされ、追加された飽和NH₄Cl(2ml)によって急冷され、溶媒は添加されたシリカゲルにより減らされ、残った溶媒は減圧下で取り除かれた。該物質はシリカゲルカラムに添加され、酢酸エチルおよび1%メタノール/酢酸エチルで溶出され、表題化合物(0.35g)を得、NMR CDCl₃ ¹H δ 8.1 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1

H), 6.9 (dd, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.5 (m, 2H), 2.1 (m, 2H); $MH^+ = 152$ であった。

【0284】

4-アジド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン。(合成用参照 Phompson, A. S. et.al. J. Org. Chem., 1993年, 58巻, 5886-5888ページ) ジフェニルホスホリルアジド (0.81 ml) が 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-4-オール (0.37 g) の乾燥トルエン (10 ml) 溶液に添加され、そして該混合物はアルゴン雰囲気下で 0℃に冷却された。純 DBU (0.56 ml) が添加され、該結果二層溶液は飽和 $NaHCO_3$ で希釈され、追加された DCM (2 x) で抽出された。該集めた有機物は濃縮され、10、25、および 50% 酢酸エチル/ヘキサンを溶離液として用いたシリカゲルで精製され、表題化合物 (0.31 g) を得、NMR $CDCl_3$ 1H δ 8.2 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.0 (dd, 1H), 4.7 (dd, 1H), 4.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.1 (m, 1H); $MH^+ = 177$ であった。

【0285】

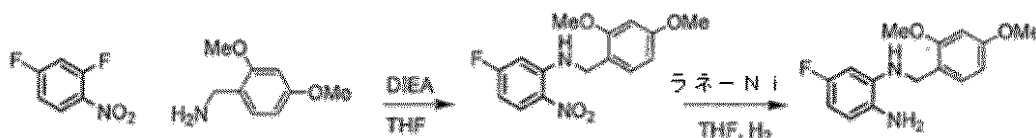
3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-4-アミン。触媒量の Pd/C (9 mg) が 4-アジド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン (88 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に添加された。該フラスコは隔壁で閉じられ、真空設備下で真空にされ、バルーンで水素が添加された。該結果懸濁液は 60 分間 RT で攪拌され、該 H_2 バルーンは取り除かれ、該混合物は真空にされ、セライトのプラグによってろ過され、十分にメタノールで洗われた。溶媒の除去によって表題化合物 (73 mg) を得、NMR $CDCl_3$ 1H δ 8.1 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.9 (dd, 1H), 4.5-4.3 (m, 2H), 4.1 (dd, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.6 (br s, 2H); $MH^+ = 151$ であった。

【0286】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル-7H-プリン-8(9H)-オン)。表題化合物は、実施例 19 に記載された手順によって 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-4-アミンから合成された。 1H NMR ($CDCl_3 + 5\% CD_3OD$) δ 8.8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 6.8 (dd, 2H), 5.9 (dd, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.5 (td, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.3 (m, 1H); $MH^+ = 386$ であった。

【0287】

実施例 28: 2-(5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン:



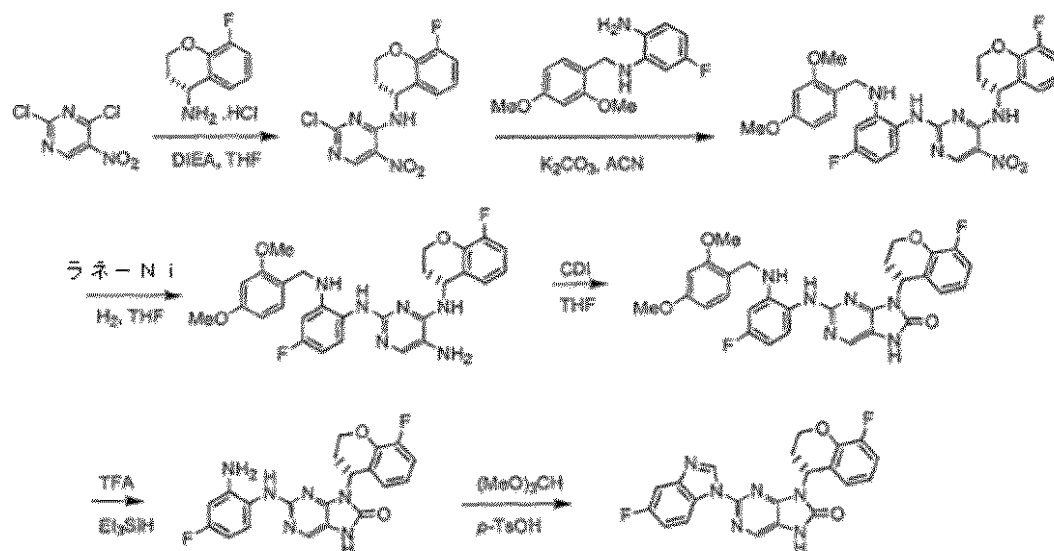
【0288】

N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロ-2-ニトロベンゼンアミン。2, 4-ジフルオロ-1-ニトロベンゼン (1.1 ml)、2, 4-ジメトキシベンジルアミン (1.5 ml) および DIEA (5.2 ml) の THF (40 ml) 溶液が 60 分間 60℃で加熱され、RT に冷却されるにまかされ、酢酸エチルと水との間で分割され、分離され、乾燥 ($MgSO_4$) され、ろ過され、そしてエバポレートされ、表題化合物を黄色固体 (3.14 g) として得た。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.5 (br s, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.6-6.4 (m, 3H), 6.3 (m, 1H), 4.3 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (s, 3H)であった。

【0289】

N^1 -(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロベンゼン-1, 2-ジアミン。アルゴン照射 (flash) 下で、水中の触媒量の ラネー Ni 溶液が N -(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロ-2-ニトロベンゼンアミン (0.5 g) の THF (20 ml) 溶液に添加された。該フラスコは隔壁で閉じられ、真空設備下で真空にされ、バ

ルーンで水素が添加された。該結果懸濁液はRTで16時間攪拌され、H₂バルーンが取り除かれ、混合物は真空にされ、セライトのプラグによりろ過され、これは十分にTHFおよびメタノールで洗われ、得られたジアミンは使用された。



10

【0290】

20

(R)-2-クロロ-N-(8-フルオロクロマン-4-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミン。(R)-8-フルオロクロマン-4-アミン塩酸塩(1.02g)およびDIEA(2.6ml)のDCM(10ml)溶液がゆっくりと2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(0.97g)THF(25ml)溶液に-78℃で加えられた。該反応混合物は-78℃で30分間攪拌され、そして一晩RTまで温められるにまかせられた。該反応は飽和NH₄Cl(1ml)の添加によって急冷され、該溶媒量は減圧下で減らされ、そして該結果混合物は酢酸エチルと水と間で分割され、分離された。該粗物質は、溶出液30%酢酸エチル/ヘキサンのカラムクロマトグラフィーで生成され、表題化合物(1.43g)を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.1 (s, 1H), 8.6 (br d, 1H), 7.1-6.8 (m, 3H), 5.6 (dd, 1H), 4.4 (m 1H), 4.3(m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H)であった。

30

【0291】

(R)-N²-(2-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-4-フルオロフェニル)-N⁴-(8-フルオロクロマン-4-イル)-5-ニトロピリミジン-2,4-ジアミン。(R)-2-クロロ-N-(8-フルオロクロマン-4-イル)-5-ニトロピリミジン-4-アミン(32mg)、N¹-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(28mg)およびKCO₃(41mg)のACN溶液は65℃で3時間加熱され、RTに冷却され、ブラインで希釈され、酢酸エチル(2x)で抽出された。該集めた有機物はエバポレートされ、カラムクロマトグラフィー(溶出液30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製され、表題化合物(21mg)を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.0 (s, 1H), 8.6 (br d, 1H), 7.2-6.8 (m, 6H), 6.5-6.3 (m, 4H), 4.4-4.2 (m, 4H), 3.8 (s, 6H), 2.3-2.2 (m, 2H)であった。

40

【0292】

(R)-2-(2-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-4-フルオロフェニルアミノ)-9-(8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。アルゴン雰囲気下で触媒量のラネーNi水溶液が(R)-N²-(2-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-4-フルオロフェニル)-N⁴-(8-フルオロクロマン-4-イル)-5-ニトロピリミジン-2,4-ジアミン(21mg)のTHF溶液に添加された。該フラスコは隔壁で閉じられ、真空設備下で真空にされ、バルーンで水素が添加された。該結果懸濁液はRTで2時間攪拌され、該H₂バルーンは取り除かれ、該混合物は真

50

空にされ、該混合物はセライトのプラグによってろ過され、十分にTHFおよびメタノールで洗われ、(R)-N²-(2-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-4-フルオロフェニル)-N⁴-(8-フルオロクロマン-4-イル)ピリミジン-2,4,5-トリアミンを得、これは直ちに使用された。

【0293】

上記物質のTHF(5ml)攪拌溶液にCDI(12mg)が添加された。18時間後ブラインおよび酢酸エチルが添加され、該混合物は分離された。該有機層はエバポレートされ、カラムクロマトグラフィーによって精製(溶出液4%メタノール/DCM)され、表題化合物(14mg)を得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃+5%CD₃OD): δ 7.8 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.7-6.2 (m, 6H), 5.7 (dd, 1H), 4.5 (m 1H), 4.2 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 2.8 (m, 1H), 2.2 (m, 1H)であった。

【0294】

2-(5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。

【0295】

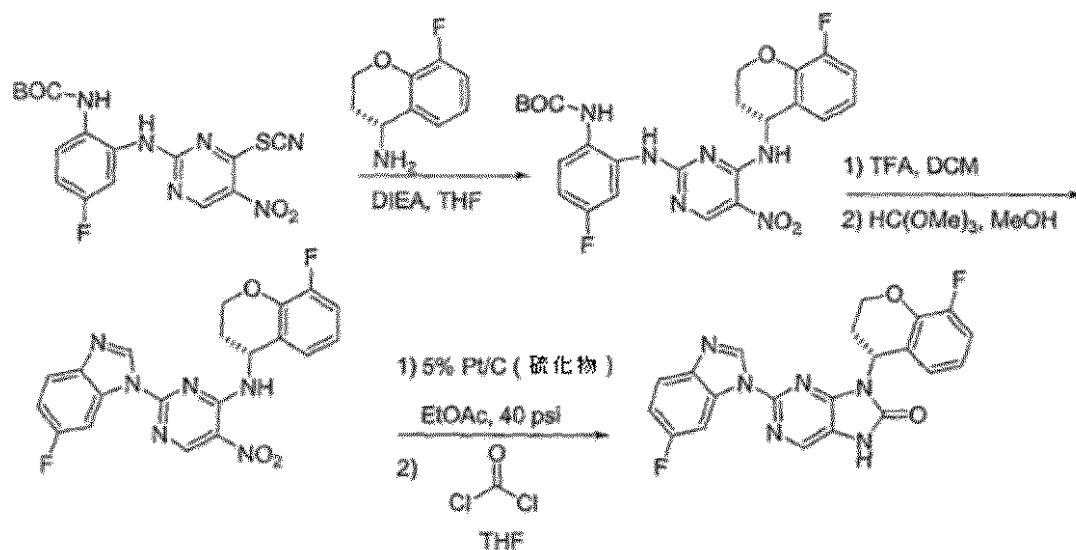
(R)-2-(2-(2-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-4-フルオロフェニルアミノ)-9-(8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン(14mg)およびTFA(1ml)の混合物は60分間攪拌され、トリエチルシラン(0.5ml)が添加された。該結果溶液はRTで16時間攪拌され、該溶媒は減圧下で減らされ、(R)-2-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-9-(8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンが得られて使用された。

【0296】

触媒量のp-TsOHが上記アミンのオルト蟻酸トリメチル(2ml)溶液に添加された。該混合物はRTで15時間攪拌され、そして該溶媒は減らされ、該結果物質はDCMおよびブライン間に分割され、分離された。該粗生成物はカラムクロマトグラフィー(溶出液5%メタノール/DCM)で精製され、表題化合物(9mg)を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 10.0 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 5.9 (dd, 1H), 4.7 (m 1H), 4.4 (td, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.4 (m, 1H)であった。

【0297】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-8-フルオロクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



【0298】

(R)-tert-ブチル4-フルオロ-2-(4-(8-フルオロクロマン-4-イ

ルアミノ) - 5 - ニトロピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニルカルバミン酸。tert - ブチル 4 - フルオロ - 2 - (5 - ニトロ - 4 - チオシアナトピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニルカルバミン酸 (2.0 g) が (R) - 8 - フルオロクロマン - 4 - アミン塩酸塩 (1.1 g) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.2 ml) の THF (無水、50 ml) 溶液に添加された。該混合物は 6 時間室温で攪拌され、そして水と酢酸エチルの間で分割され、分離された。該水層は追加された酢酸エチルで洗浄され、該集めた有機層は Na₂SO₄ で乾燥され、減圧下で濃縮されて、表題化合物を 94% の収率で得た。MH⁺ = 515, 459 (-/Bu) であった。

【0299】

2 - (6 - フルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - N - ((R) - 8 - フルオロクロマン - 4 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン。新しく用意された 30% TFA / DCM (100 ml) 溶液は (R) - tert - ブチル 4 - フルオロ - 2 - (4 - (8 - フルオロクロマン - 4 - イルアミノ) - 5 - ニトロピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニルカルバミン酸に添加され、該溶液は室温で 60 分間攪拌された。該溶媒は減圧下で減らされ、(R) - N² - (2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル) - N⁴ - (8 - フルオロクロマン - 4 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 2, 4 - ジアミンを得、これはさらなる精製はされずに用いられた。MH⁺ = 415 であった。

【0300】

上記ジアミンにメタノール (50 ml) およびオルト蟻酸トリメチル (50 ml) が添加された。該混合物は 30 分間室温で攪拌され、該溶媒は減圧下で取り除かれ、粗 2 - (6 - フルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - N - ((R) - 8 - フルオロクロマン - 4 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミンを収率 94% (2 段階) で得た。MH⁺ = 425 であった。

【0301】

2 - (6 - フルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - ((R) - 8 - フルオロクロマン - 4 - イル) - 7H - プリン - 8 (9H) - オン。2 - (6 - フルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - N - ((R) - 8 - フルオロクロマン - 4 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミンの酢酸エチル (20 ml) 溶液に対して、5 mol% のカリウム、5% の活性炭粉末、硫化物、0.5% の S (硫化物として) (45.6 mg) が添加された。該混合物にアルゴンが拡散され、水素添加装置に移動され、そして水素 (繰り返し × 5) を流入 / 充填した。該混合物は 18 時間 40 psi で水素化された。セライトパッドを通してろ過がおこなわれ、濃縮物のろ過により粗 2 - (6 - フルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) N⁴ - ((R) - 8 - フルオロクロマン - 4 - イル) ピリミジン - 4, 5 - ジアミンが得られ、これはさらなる精製はされずに用いられた。MH⁺ = 425 であった。

【0302】

上記のジアミンの THF (50 ml) 溶液に対して、20% ホスゲンのトルエン溶液が室温で滴下された。薄茶の沈殿物が直ちに形成された。攪拌がさらに 30 分間室温で保たれ、そして該溶媒は減圧下で取り除かれ、表題化合物を得た。該粗生成物は温酢酸エチルにより結晶化され、1.10 g (5.3%, 2 段階) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。5 ml メタノール、5 ml HCl (濃塩酸、水溶液) で処理され、1.25 g の塩酸塩のオフホワイト固体を得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 10.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.9-7.8 (m, 2H), 7.5 (td, 1H), 7.0-6.9 (m, 1H), 6.7-6.6 (m, 2H), 5.9 (dd, 1H), 4.6 (dt, 1H), 4.4 (td, 1H), 2.9-2.8 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 1H); MH⁺ = 421 であった。

【0303】

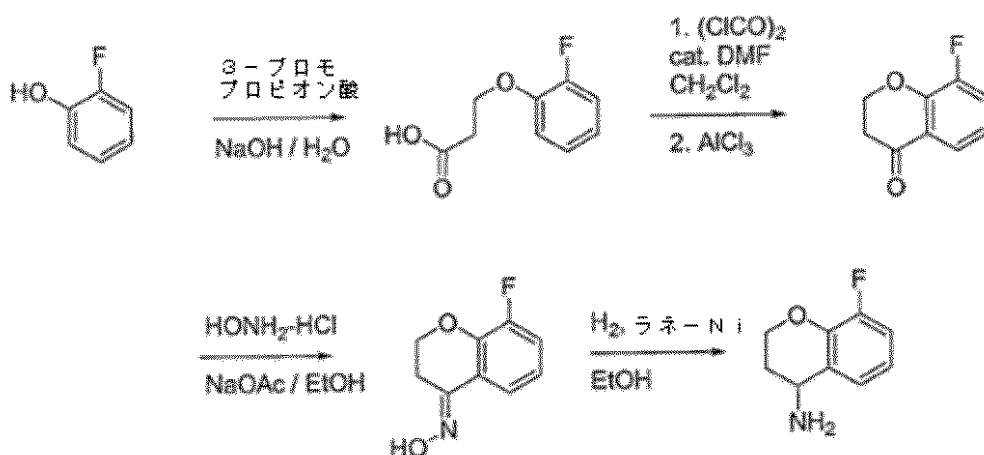
実施例 29。8 - フルオロクロマン - 4 - アミンの合成および分解：

10

20

30

40



10

【0304】

3-(2-フルオロフェノキシ)プロパン酸。2-フルオロフェノール (15 g)、3-ブロモプロパン酸 (20 g) および NaOH (11 g) が 50 ml の水で還流された。該溶液は室温に冷却され、3 M の HCl で pH 2 に酸化された。該結果沈殿物はろ過により分離され、収量 9.27 g の表題化合物を白色固体として得た。該ろ液は 3 回酢酸エチルで抽出され 2.5 g の不純化合物を得た。

【0305】

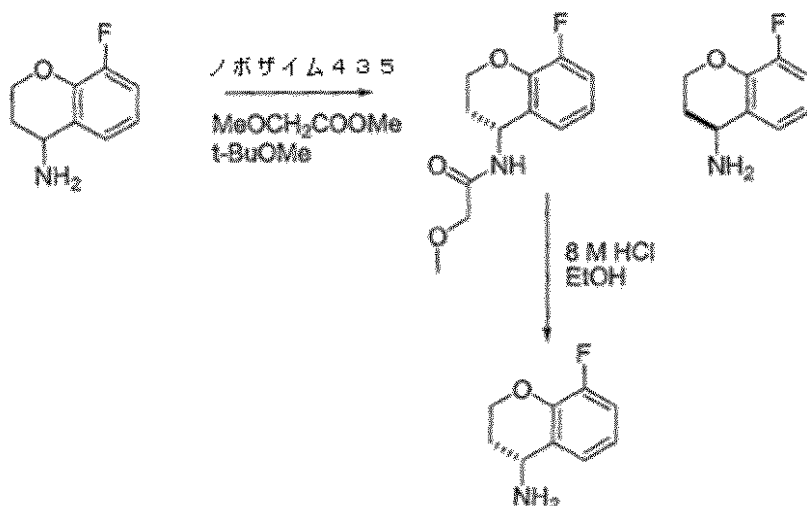
20

8-フルオロクロマン-4-オン。塩化オキサリル (8.79 ml) および 1 滴の DMF が氷冷 3-(2-フルオロフェノキシ)プロパン酸 (9.27 g) の DCM (50 ml) 溶液に添加された。該溶液は 0℃ で 2 時間攪拌され、そして塩化アルミニウム (7.39 g、55.42 mM) が添加され、該溶液は 16 時間室温で攪拌された。該溶液は冷水中に注がれ、3 回 DCM で抽出された。該集めた有機物は 0.5 M の NaOH およびブラインで洗浄され、乾燥され、エバポレートされ、カラムクロマトグラフィー (溶出液 20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製され、表題化合物 (8.20 g、98%) を得た。

【0306】

8-フルオロクロマン-4-アミン。丸底フラスコに 8-フルオロクロマン-4-オン (8.2 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.78 g)、および酢酸ナトリウム (4.46 g) が充填された。還流冷却器が付加され、該フラスコはアルゴンが流入され、乾燥エタノール (20 ml) が添加され、そして該混合物は還流下で 18 時間攪拌された。該有機相は乾燥され、エバポレートされ、中間体 8-フルオロクロマン-4-オンオキシムが得られ、これは 50 PSI でエタノール中のラネーニッケルにより還元され、表題化合物 (4.69 g、57%) を得た。

30



40

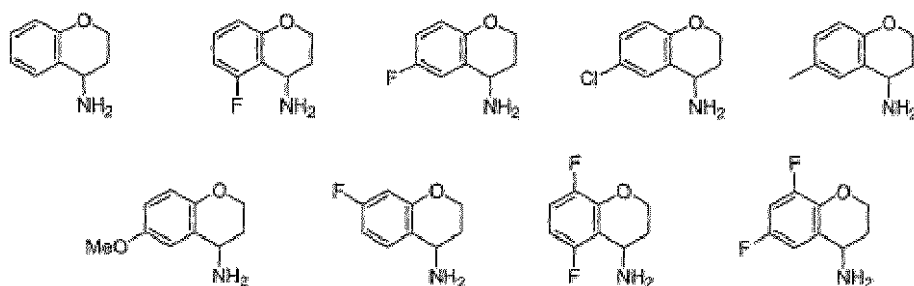
50

【0307】

8-フルオロクロマン-4-アミンの分解（米国特許出願公開第2004/0157739号）。8-フルオロクロマン-4-アミン（3.40g）、メチル2-メトキシ酢酸（2.44g）およびノボザイム435（Aldrich、0.68g）の無水tert-ブチルメチルエーテル（75ml）溶液が還流下においてアルゴン雰囲気下で2時間加熱された（HPLCによると、この時点でアセチル化されたもののアセチル化されていないものに対する割合は1:1であった）。冷却によって形成された該固体は、ろ過によって集められ、酢酸エチルに溶解された。該混合物はろ過されて生体触媒が取り除かれ、0.5MのHClで1度洗浄され、残留している幾らかの（S）-アミンを取り除いた。該溶媒はエバポレートされ該生成物はtert-ブチルメチルエーテルから再結晶されて（R）-N-（8-フルオロクロマン-4-イル）-2-メトキシアセトアミド（0.78g）が得られた。該反応溶媒および再結晶母液は0.5MのHClで3回洗浄され、濃縮されて追加的に（R）-N-（8-フルオロクロマン-4-イル）-2-メトキシアセトアミド（0.83g）が得られた。該集めた酸性の水層はNaOHによって塩基化され、DCMで抽出されて、（S）-8-フルオロクロマン-4-アミン（1.6g）が得られた。（R）-N-（8-フルオロクロマン-4-イル）-2-メトキシアセトアミド（0.78g）の8M HClのエタノール（50ml）溶液は還流下で4時間加熱された。該溶媒は冷却された反応混合液により取り除かれ、該結果固体は50mlの0.5M NaOHで処理され、NaCl（s）で塩析され、4回DCMで抽出されて（R）-8-フルオロクロマン-4-アミン（0.48g（87%））が得られた。該%eeはキラルHPLCで検査され：キラルセルOD-H（0.46×25cm分析カラム、Daicel Chemical Industries）法：アイソクラチック5%（0.05% TFA／エタノール）95%（0.05% TFA／ヘキサン）、Rt=7.2min（S）-エナンチオマー、Rt=9.2min（R）-エナンチオマーであった。

【0308】

実施例30。クロマン-4-アミン、5-フルオロクロマン-4-アミン、6-フルオロクロマン-4-アミン、6-クロロクロマン-4-アミン、6-メチルクロマン-4-アミン、6-メトキシクロマン-4-アミン、7-フルオロクロマン-4-アミン、5, 8-ジフルオロクロマン-4-アミン、および6, 8-ジフルオロクロマン-4-アミン。



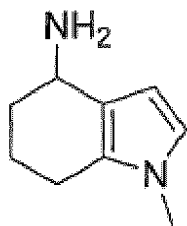
【0309】

これらのアミンは、8-フルオロクロマン-4-アミンの合成についての実施例29に記載された手順によって合成された。該対応クロマン-4-オンは、クロマン-4-アミン、6-フルオロクロマン-4-アミン、6-クロロクロマン-4-アミン、6-メチルクロマン-4-アミン、および6-メトキシクロマン-4-アミンの合成用の進んだ中間体として市販されている。5-フルオロクロマン-4-アミンの合成のため、該中間体5-フルオロクロマン-4-オンが英国特許第2355264号の手順を用いて得られ、これによりまた、7-フルオロクロマン-4-オンも準備された。7-フルオロクロマン-4-オンは7-フルオロクロマン-4-アミンの合成に用いることができた。クロマン-4-アミン、5-フルオロクロマン-4-アミン、6-フルオロクロマン-4-アミン、7-フルオロクロマン-4-アミン、5, 8-ジフルオロクロマン-4-アミン、および

6, 8-ジフルオロクロマン-4-アミンは、8-フルオロクロマン-4-アミンの合成についての実施例29に記載された手順によって分離された。

【0310】

実施例31。1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-4-アミン。



10

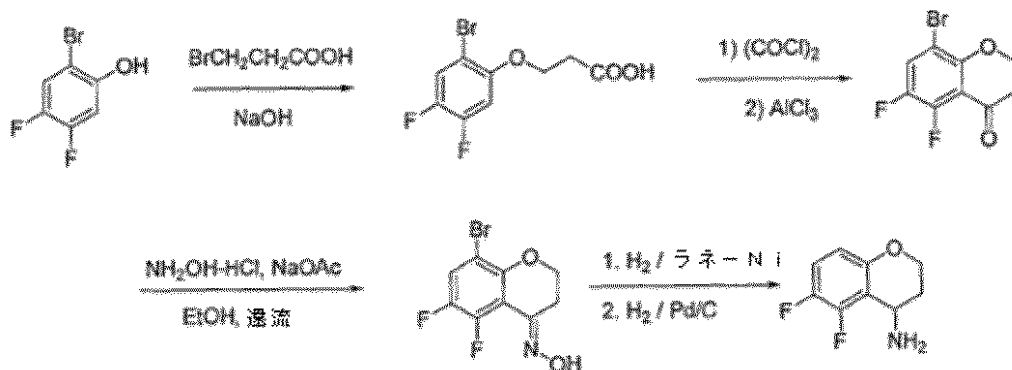
【0311】

表題化合物は、8-フルオロクロマン-4-オンから8-フルオロクロマン-4-アミンを得るために用いられた実施例29に記載された手順によって1-メチル-6, 7-ジヒドロ-1H-インドール-4(5H)-オン (Heterocycles (1984年), 22巻, 2313ページ) から合成された。

【0312】

実施例32。5, 6-ジフルオロクロマン-4-アミンの合成：

20



30

【0313】

3-(2-ブロモ-4, 5-ジフルオロフェノキシ)プロパン酸。1. 68 g NaOH (42 mmol) の5 ml 水溶液に対して、2. 29 ml (20 mmol) 2-ブロモ-4, 5-ジフルオロフェニルおよび3. 07 g (20 mmol) 3-ブロモプロパン酸の懸濁液が添加された。該混合物はオイルバスにおいて5時間100℃で加熱され、そして室温に冷却された。水が添加されて固体はすべて溶解され、該反応混合物は濃塩酸で酸性にされた。該生成物はエーテル(3回)中で抽出され、該集めた有機層はNa₂SO₄で乾燥され、エバポレートされて3.7 g (66%) の表題化合物を薄茶の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.4 (t, 1H), 6.8 (q, 1H), 4.3 (t, 2H), 2.9 (t, 2H) であった。

40

【0314】

8-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロクロマン-4-オン。塩化オキサリル(1.7 ml, 20 mmol) が2.8 g (10 mmol) の3-(2-ブロモ-4, 5-ジフルオロフェノキシ)プロパン酸の40 ml 無水DCM溶液に添加され、その後DMFが滴下された。1. 5時間後、乾燥管が取り付けられ、該溶液は氷水槽で冷却された。AlCl₃ (1.5 g, 11 mmol) が添加され、該濃い赤の溶液は16時間攪拌されながら、ゆっくり室温になるにまかせられた。該集めた有機層は0.5 NのNaO

50

Hおよびブラインで洗浄され、そして Na_2SO_4 で乾燥され、濃縮された。溶出液をヘキサンおよび酢酸エチルとするカラムクロマトグラフィーによって1.9 gの表題化合物をオフホワイトの固体として(73%)得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.6 (t, 1H), 4.65 (t, 2H), 2.85 (t, 2H)であった。

【0315】

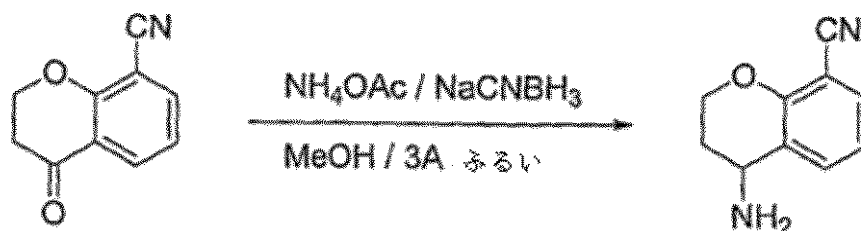
8-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロクロメン-4-オンオキシム。8-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロクロメン-4-オン(7.2 mmol)の40 ml エタノール溶液に対して、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.55 g, 7.9 mmol)および酢酸ナトリウム(0.65 g, 7.9 mmol)が添加された。該混合物は還流下で20時間加熱された。該混合物は冷却され、酢酸エチルで希釈され、水およびブラインで洗浄され、そして Na_2SO_4 で乾燥された。溶媒を濃縮して表題化合物を白色固体として(1.9 g)得た。 ^1H NMR (300 MHz, 10% CD_3OD in CDCl_3): δ 7.3 (t, 1H), 4.2 (t, 2H), 2.9 (t, 2H)であった。

【0316】

5, 6-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-アミン。ラネーNi (5 ml 水中スラリー)が8-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロクロメン-4-オンオキシム(1.9 g)の200 ml メタノール水溶液に添加された。該混合物は50 psiで24時間水素化されて、8-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-アミンが得られた。該溶液にPd/C (0.3 g)が添加されて水素化を50 psiで4時間再開した。ろ過、および減圧下での濃縮によって該表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, 10% CD_3OD in CDCl_3): δ 7.15 (q, 1H), 6.6 (m, 1H), 4.6 (bm, 1H), 4.25 (bm, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H)であった。

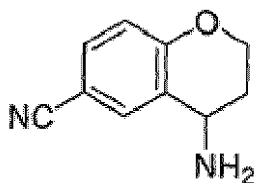
【0317】

実施例33。4-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-8-カルボニトリル：



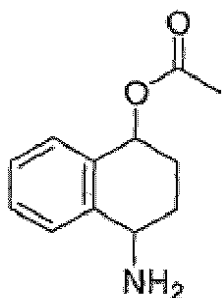
【0318】

4-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-8-カルボニトリル。260 mgの4-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-8-カルボニトリル(実施例29に記載された手順によって2-ヒドロキシベンズニトリルから合成された)、酢酸アンモニウム(1.2 g)、および3A分子ふるい(1.5 g)の100 ml メタノール溶液が5日間攪拌された。該混合物はセライトでろ過され、該ろ液は減圧下で濃縮された。該粗残留物は100 mlの1M HClで処理され、エチルエーテル(3×100 ml)で抽出された。該水層は飽和NaOHによりpH10の塩基性にして、DCM(3×100 ml)で抽出した。該集めたDCM層はブラインで洗浄され、硫酸マグネシウムで乾燥され、そして減圧下で濃縮され、150 mgの表題化合物を得た。



【0319】

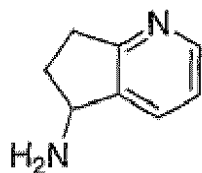
4-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボニトリル。表題化合物は、実施例33に記載された手順によって6-シアノ-4-クロマノン (Sytech) から合成された。



10

【0320】

4-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアセテート。表題化合物は、実施例33に記載された手順によって4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアセテート (テトラヒドロン：アシンメトリー2001年、12巻、2283ページ) から合成された。



20

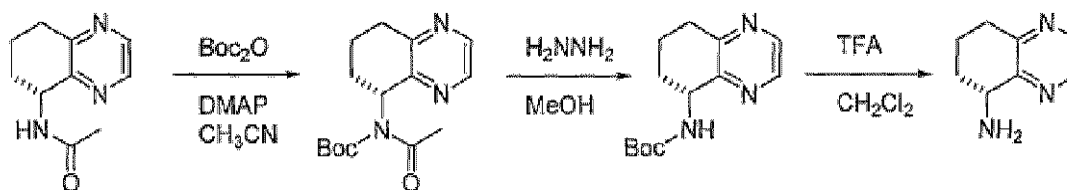
【0321】

6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリジン-5-アミン。表題化合物は国際公開第03/045924号に記載されているように合成された。

【0322】

実施例34。(R)-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン-5-アミンの合成：

30



【0323】

(R)-tert-ブチルアセチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン-5-イル)カルバミン酸。483mgの(R)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン-5-イル)アセトアミド(J. Org. Chem. 2003年、68巻、3546ページ)のアセトニトリル溶液(20ml)が、Boc₂O(3g)およびDMAP(5mg)で処理された。該混合物は、60℃で1.5時間加熱され、そして減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)により293mgの表題化合物を得た。

40

【0324】

(R)-tert-ブチル5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン-5-イルカルバミン酸。(R)-tert-ブチルアセチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン-5-イル)カルバミン酸(293mg)のメタノール溶液(10ml)が水和ヒドラジン(0.5ml)で1.5時間処理された。該混合物は酢酸エチルで希釈され、飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄された。該有機層が分離され、硫酸ナトリウムで乾燥さ

50

れ、そして減圧下で濃縮され、238mgの表題化合物を得た。

【0325】

2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-アミン。ベンゾフラン-3(2H)-オンオキシム(1.0g、4-フルオロベンゾフラン-3(2H)-オンから4-フルオロベンゾフラン-3(2H)-オンオキシムを合成する手順の概略にしたがって、市販のベンゾフラン-3(2H)-オンから合成された)のメタノール溶液(50ml)に対して、活性炭(0.1g)上の10%パラジウムが添加された。該混合物は3度、真空にされ H_2 が満たされた。最後に該オキシムは H_2 バルーンで24時間還元された。該混合物はセライトのパッドでろ過され、該ケーキはメタノールで2回洗浄された。その後真空下で溶媒を取り除いて、0.99gの黄茶色の残留物が目的のアミンとして得られた。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.5-4.7 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H)であった。

10

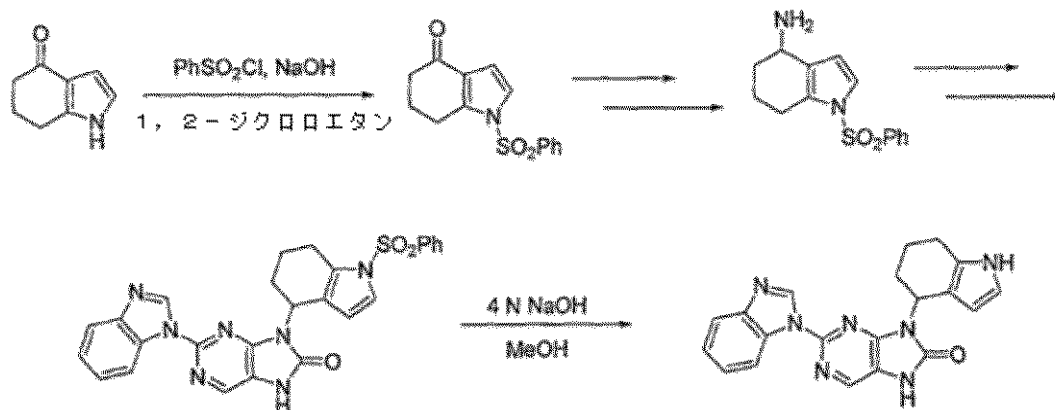
【0326】

(R)-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン-5-アミン。(R)-tert-ブチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン-5-イルカルバミン酸(238mg)の10ml 1:1 TFA/DCM溶液が30分攪拌された。該混合物は減圧下で濃縮され、表題化合物をTFA塩として得た。

【0327】

実施例35。2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成：

20



30

【0328】

1-(フェニルスルホニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール。NaOH(4.44g)の1,2-ジクロロエタン(250ml)溶液に4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール(5.0g)が添加された。該混合物は0℃に冷却され、30分間攪拌され、その後該溶液はフェニルスルホニルクロリド(5.7ml)の1,2-ジクロロエタン(50ml)溶液が30分かけて滴下された。30分の攪拌の後、該反応混合物は室温になるにまかせられ、一晩攪拌された。該反応物は蒸留水(100ml)上に注がれることにより急冷された。該有機層は分離され、該水層はジクロロメタン(3×50ml)で抽出された。該集めた有機抽出物は蒸留水によって中性で洗浄され、 $MgSO_4$ で乾燥され、そして減圧下で濃縮され、利用可能な表題化合物7.0gを得た。

40

【0329】

1-(フェニルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-4-アミン。表題化合物は、実施例29に記載された手順によって1-(フェニルスルホニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドールから合成された。

【0330】

50

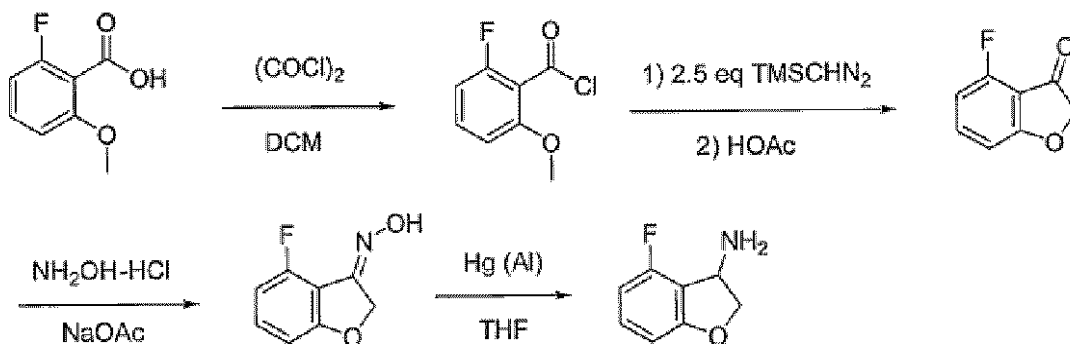
2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(1-(フェニルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。表題化合物は、実施例24に記載された手順により1-(フェニルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-4-アミンから合成された。

【0331】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(1-(フェニルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン(50mg)のメタノール溶液(1ml)に対して4N NaOH(1ml)が添加され、該混合物は一晩還流され、そして冷却された。減圧下で揮発物を取り除かれ、該結果物は4N HClで中和された。該白色沈殿物はろ過され、少量の水で洗浄され、そして真空下で乾燥されて、利用可能な36mgの表題化合物を得た。¹H NMR (d₆-DMSO) δ 11.6 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.53 (t, J=2.4 Hz, 1H), 5.64 (t, J=2.4 Hz, 1H), 5.54 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.84 (m, 1H)であった。

【0332】

実施例36および37(ジヒドロベンゾフラン): 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンおよび2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン



【0333】

2-フルオロ-6-メトキシベンゾイルクロリド。塩化オキサリル(0.56ml、6.4mmol)が1.0g(5.9mmol)の2-フルオロ-6-メトキシ安息香酸の5ml無水CH₂Cl₂溶液に添加された。そして少量のDMFが添加された。1時間後、ゆっくりとした泡立てが中断され、減圧下で揮発物を取り除かれ、利用可能な1.1g(95%)酸塩化物を淡黄色の液体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (q, 1H), 6.7-6.8 (m, 2H), 3.9 (s, 3H)であった。

【0334】

4-フルオロベンゾフラン-3(2H)-オン。該黄色(トリメチルシリル)ジアゾメタンエーテル溶液(2.0M、3.7ml)が0.57g(3.0mmol)の上記酸塩化物に攪拌されながら添加された。3時間後、溶媒はエバポレートされた。該黄色の残留物は3mlの酢酸(強いガスと熱の発生、水槽を用いてフラスコを数分間冷却した)に溶解され、15分間室温で攪拌された。該溶媒は真空下で取り除かれ、該赤色の残留物は2mlのCH₂Cl₂で処理され、水で2回、そしてブラインで洗浄されNa₂SO₄で乾燥された。該粗生成物はカラムクロマトグラフィーで精製(溶出液はヘキサン中10%酢

酸エチル)され0.24 g (53%)の4-フルオロベンゾフラン-3(2H)-オンを白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (m, 1H), 6.92 (br d, 1H), 6.71 (t, 1H), 4.65 (s, 2H)であった。

【0335】

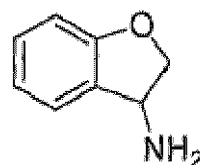
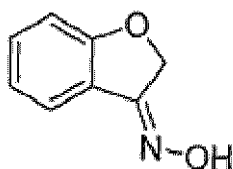
(Z)-4-フルオロベンゾフラン-3(2H)-オンオキシム。上記ケトン(0.70 g、4.6 mmol)は5 mlのエチルアルコールに溶解され、そして0.64 g (9.2 mmol)ヒドロキシルアミン塩酸塩および0.75 g (9.2 mmol)酢酸ナトリウムが添加された。該懸濁液は1時間還流された。該混合物は室温に冷却され4 ml水が添加され、過剰な試薬が溶解された。吸引ろ過がおこなわれ、そして少量の冷水で該固体ケーキが洗浄されて、0.48 g (63%)の目的のオキシムを白色の針状結晶として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (s, 1H), 7.38 (q, 1H), 6.6-6.8 (m, 2H), 5.21 (s, 2H)であった。

10

【0336】

4-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-アミン。上記オキシム(0.48 g)はアルゴン雰囲気下で40 mlの無水THFに溶解された。新しく用意されたアルミニウムアマルガム(1 gの磨かれたアルミホイルを連続的に2% HgCl₂水溶液、水、そして最後にTHFに浸漬させたもの)がすばやく添加され、該混合物は24時間アルゴン雰囲気下で還流された。光沢のある水銀ビーズがフラスコの底に現れた。該混合物は室温に冷却され、そしてセライトのパッドでろ過された。フラスコおよび固体のケーキはTHFで3回、そしてメタノールで3回洗浄された。該集めたる液はロータリーエバポレーターにかけられ、0.41 gの黄色の固体が、約(NMRによって確定された)20%の目的アミンと80%の開始物質であるオキシムの混合物として得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (q, 1H), 6.5-6.7 (m, 2H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.2-4.3 (m, 1H)であった。

20

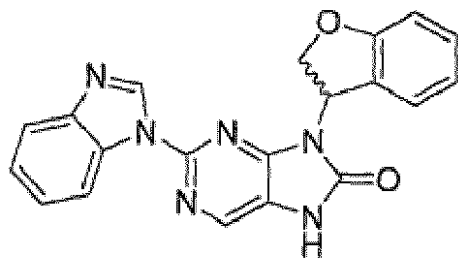


30

【0337】

2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-アミン。ベンゾフラン-3(2H)-オンオキシム(1.0 g、4-フルオロベンゾフラン-3(2H)-オンから4-フルオロベンゾフラン-3(2H)-オンオキシム)を合成する概要手順によって、市販されているベンゾフラン-3(2H)-オンから合成された)の50 mlメタノール溶液に対して、活性炭(0.1 g)上の10%パラジウムが添加された。該混合物は3度、真空にされH₂が満たされた。最後に該オキシムはH₂バルーンで24時間還元された。該混合物はセライトのパッドでろ過され、該ケーキはメタノールで2回洗浄された。その後真空下で溶媒を取り除いて、0.99 gの黄茶色の残留物が目的のアミンとして得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.5-4.7 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H)であった。

40



【0338】

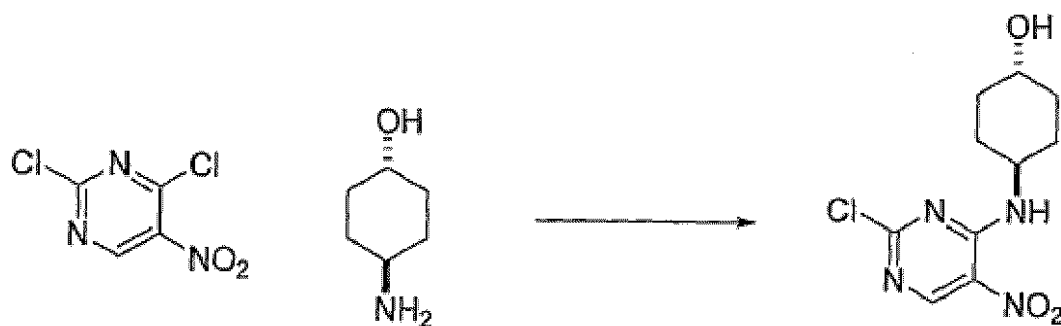
10

ラセミ化合物の2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンは、キラルCHIRALCEL OD-H カラム(セルロース 5 μMシリカゲル基質上トリス(3,5-ジメチルフェニルカルバミン酸))で、溶出液85:15ヘキサン:エタノール(いずれも0.1%ジメチルアミンと)によって分離された。一方の光学異性体は残留時間が25分であり、もう一方は33.5分であった。

【0339】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オン。

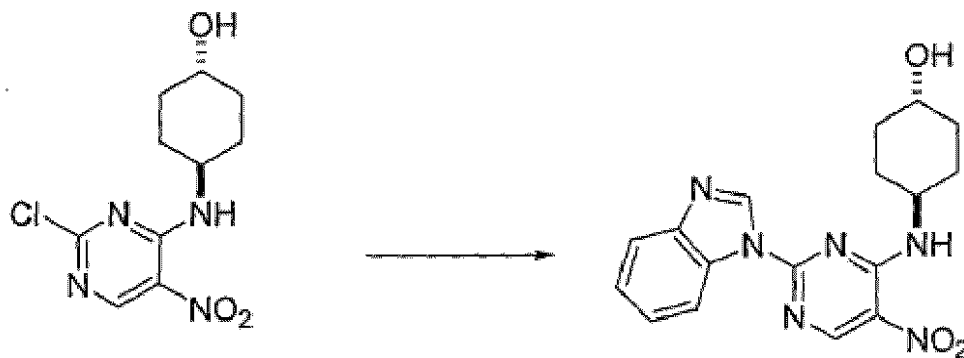
20



30

【0340】

トランス-4-(2-クロロ-5ニトロピリミジン-4-イルアミノ)シクロヘキサノール。2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(930mg)のDCM(40ml)溶液は、DIEA(0.9ml)およびトランス-4-アミノシクロヘキサノール(345mg)で-78℃において6時間処理された。該混合物はゆっくり室温まで温められ、12時間攪拌された。該溶媒はエバポレートされ、該粗混合物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製され(DCM:酢酸エチル 70:30)630mgの表題化合物を得た。



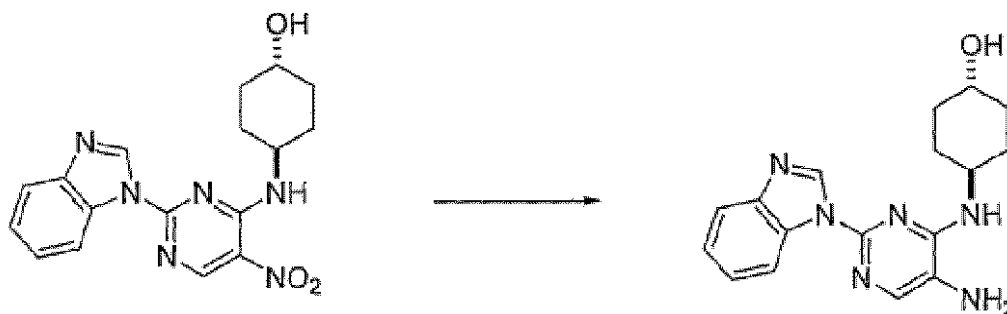
40

【0341】

トランス-4-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-5-ニトロピ

50

リミジン-4-イルアミノ)シクロヘキサノール。トランス-4-(2-クロロ-5ニトロピリミジン-4-イルアミノ)シクロヘキサノール(310mg)、ベンゾイミダゾール(390mg)、および炭酸カリウム(0.5g)の混合物がアセトニトリル中において60℃で2時間加熱された。該混合物はシリコングル上で濃縮され、カラムクロマトグラフィーで精製され(DCM:酢酸エチル:メタノール 70:22:8)、350mgの表題化合物を得た。



10

【0342】

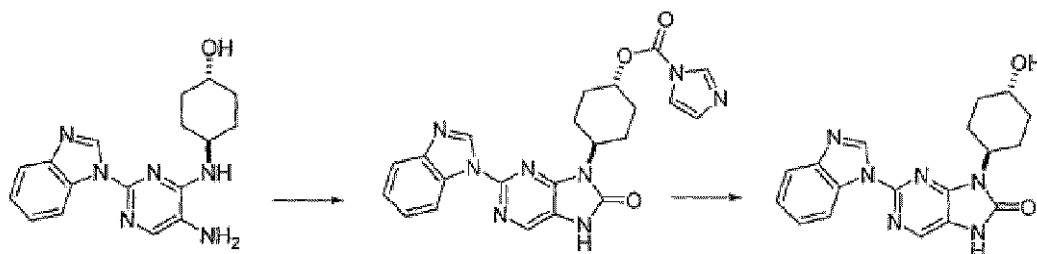
トランス-4-(5-アミノ-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)シクロヘキサノール。トランス-4-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-5-ニトロピリミジン-4-イルアミノ)シクロヘキサノール(162mg)のTHF(20ml)溶液が水酸化ナトリウム(500mg)およびNaHCO₃の水溶液(20ml)で処理され、25分間攪拌された。該混合物は200mlの酢酸エチルで希釈され、飽和塩化ナトリウムで2度洗浄された。該有機層はNa₂SO₄で乾燥され、ろ過され、減圧下で濃縮され、150mgの表題化合物を得た。

20

【0343】

トランス-4-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)シクロヘキシル1Hイミダゾール-1-カルボキシレート。トランス-4-(5-アミノ-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)シクロヘキサノール(150mg)のDCM(15ml)溶液がカルボニルイミダゾール(250mg)で一晩処理された。該混合物は100mlのDCMで希釈され、ブラインで1度、そして水で2回洗浄された。該有機層はNa₂SO₄で乾燥され、減圧下で濃縮された。カラムクロマトグラフィーによる精製(DCM:酢酸エチル:メタノール 70:22:8)により30mgの表題化合物を得た。

30



40

【0344】

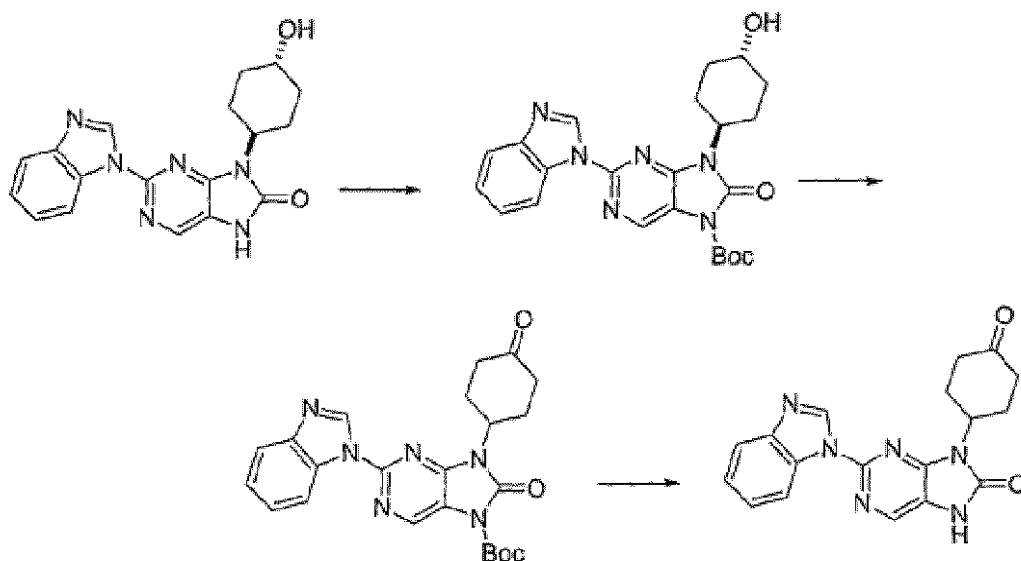
2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オン。トランス-4-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)シクロヘキシル1Hイミダゾール-1-カルボキシレート(30mg)がDMSO(6ml)に溶解され、1N HCl(5ml)で50℃において3時間処理された。該混合液は酢酸エチルで希釈され、ブラインで3回洗浄された。該有機層はNa₂SO₄で乾燥され、減圧下で濃縮され、16mgの表題化合物を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃)

50

) δ 10.0 (s, 1H), 8.9 (dd, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6 (dd, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (s, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.6 (m, 4H) であった。

【0345】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(4-オキソシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オン。



10

20

【0346】

tert-ブチル 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロプリン-7-カルボキシレート。粗 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オン (16 mg) が DCM に溶解され、Boc₂O (150 mg) および Et₃N (1 ml) で処理された。該混合物は 2 時間攪拌され、そして DCM で希釈され、ブラインで 3 回洗浄された。該有機層は Na₂SO₄ で乾燥され、ろ過され、減圧下で濃縮された。クロマトグラフィーカラム (DCM: 酢酸エチル: メタノール 70: 25: 5) により 17 mg の表題化合物を得た。開始物質の純粋なサンプル、2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オンは、表題化合物を 1: 1 TFA: DCM で 1 時間脱保護化し、そして該結果物質を 10% メタノール塩酸でさらに 1 時間処理し、その後減圧下で濃縮することによって得ることができた。

30

【0347】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(4-オキソシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オン。塩化オキサリル (6.4 mg) の DCM (0.5 ml) 溶液が -60 °C に冷却され、DMSO (8 mg) の DCM (0.5 ml) 溶液で処理された。該反応混合物は 2 時間攪拌され、そして tert-ブチル 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-8-オキソ-8, 9-ジヒドロプリン-7-カルボキシレート (4 ml) の DCM (0.5 ml) 溶液で処理された。15 分後、トリエチルアミン (0.4 ml) が添加され、そして該混合物は室温で 30 分間攪拌された。該混合物は 10 ml の DCM で希釈され、15 ml の水で洗浄された。該有機層は Na₂SO₄ で乾燥され、ろ過され、減圧下で濃縮された。該残留物はカラムクロマトグラフィーで精製され、2.3 mg の tert-ブチル 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-9-(4-オキソシクロヘキシル)-8, 9-ジヒドロプリン-7-カルボキシレートが得られ、これは TFA/DCM (6 ml、1: 1) で 1 時間脱保護された。該混合物は濃縮され、該残留物はエチルエーテルで微細化 (trituated) され、1.8 mg の表題化合物を得た。¹H-

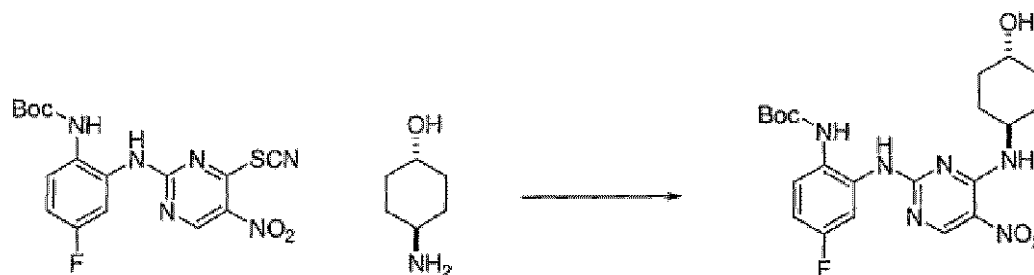
40

50

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.0 (s, 1H), 8.5 (dd, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.4 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.3 (m, 2H) であった。

【0348】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

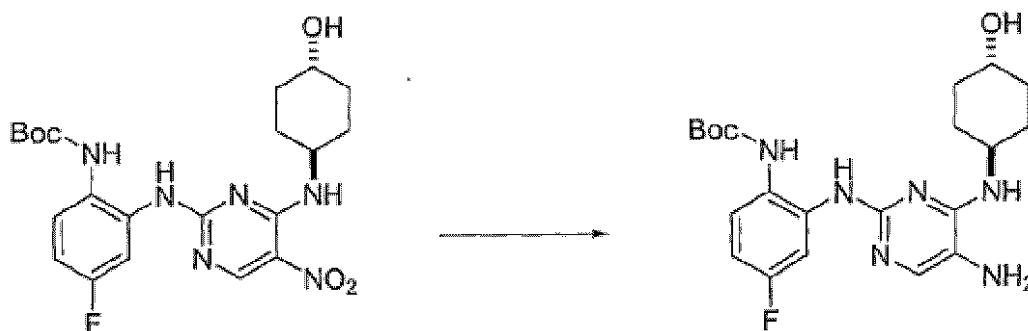


10

【0349】

tert-ブチル-4-フルオロ-2-(4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバミン酸。炭酸カリウム (105 mg) が tert-ブチル-4-フルオロ-2-(5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバミン酸 (101 mg) のアセトニトリル (5 ml) 攪拌混合液に添加され、その後トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミン (44 mg) が添加された。該反応混合物は16時間攪拌され、そしてDCMで希釈され、水およびブラインで洗浄された。該有機層は Na_2SO_4 で乾燥され、ろ過され、減圧下で濃縮され、110 mg の表題化合物を得た。

20

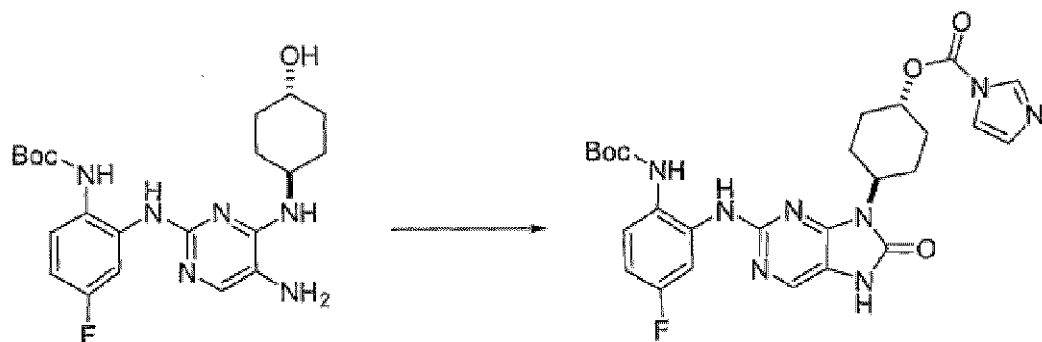


30

【0350】

tert-ブチル-2-(5-アミノ-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-フルオロフェニルカルバミン酸。tert-ブチル-4-フルオロ-2-(4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバミン酸 (110 mg) の THF (30 ml) 溶液が、亜ジチオン酸ナトリウム (20 ml 水溶液中 600 mg) および炭酸水素ナトリウム (10 ml、飽和) を含む混合物で処理された。該結果混合物は、5分間攪拌され、その間に黄色から略無色に変化した。飽和塩化ナトリウムが添加され、該混合物は酢酸エチルで2回抽出された。該集めた有機層は飽和塩化ナトリウムで洗浄され、分離された。該有機相は Na_2SO_4 で乾燥され、ろ過され、減圧下で濃縮され、111 mg の表題化合物を得た。

40

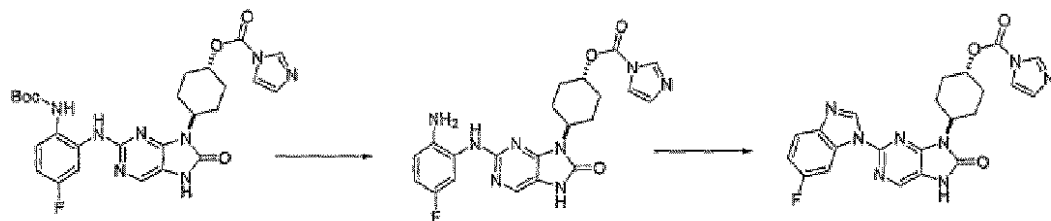


10

【0351】

トランス-4-(2-(2-(tert-ブチルブトキシカルボニル)-5-フルオロフェニルアミノ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)シクロヘキシル1H-イミダゾール-1-カルボキシレート。tert-ブチル2-(5-アミノ-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-フルオロフェニルカルバミン酸(111mg)のDCM(10ml)溶液はカルボニルジイミダゾールで一晩処理された。該反応混合物はDCM(10ml)で希釈され、水で洗浄された。該有機層はNa₂SO₄で乾燥され、ろ過され、減圧下で濃縮された。シリカゲルクロマトグラフィーで100mgの表題化合物を得た。

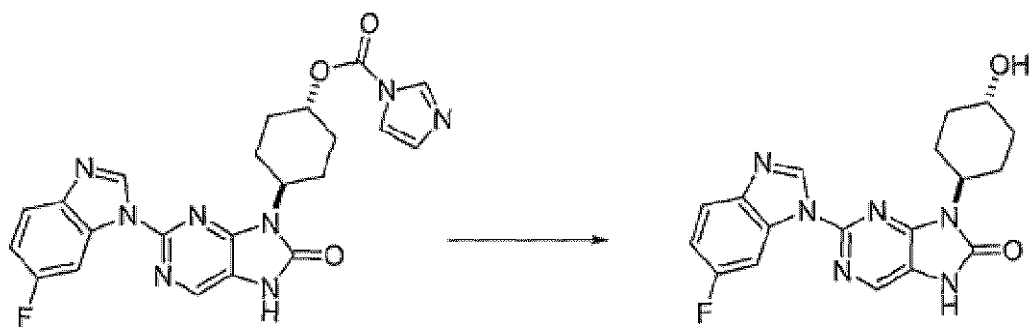
20



【0352】

トランス-4-(2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)シクロヘキシル1H-イミダゾール-1-カルボキシレート。トランス-4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-フルオロフェニルアミノ)-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)シクロヘキシル1H-イミダゾール-1-カルボキシレート(100mg)のTFA/DCM(18ml、1:1)溶液は1時間攪拌された。該混合物は減圧下で濃縮され、95mgの物質を得た。該物質はTHF(30ml)に溶解され、CH(CH₃)₃(1ml)で、その後p-トルエンスルホン酸(5mg)で処理された。該混合物は3時間攪拌され、酢酸エチル(100ml)で希釈され、ブラインで3回洗浄された。該有機層はNa₂SO₄で乾燥され、該溶媒は濃縮され、22mgの表題化合物を得た。

30



40

【0353】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス

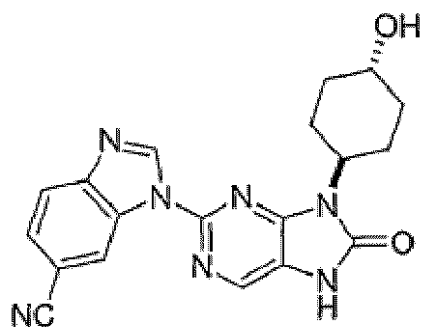
50

ー4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー7Hープリンー8(9H)ーオン。トランスー4ー(2ー(6ーフルオロー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー1ーイル)ー8ーオキソー7,8ージヒドロプリンー9ーイル)シクロヘキシル1Hーイミダゾールー1ーカルボキシラート(30mg)のDMSO(5ml)溶液は濃塩酸(1ml)で処理された。該混合物は50℃に3時間加熱された。該混合物は酢酸エチルで希釈され、3N NaOH(10ml)で塩基性にされた。該有機層はブラインで3回洗浄され、Na₂SO₄で乾燥され、ろ過され、そして濃縮されて20mgの表題化合物を得た。¹H-NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 10.5 (s, 1H), 8.8 (dd, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.1 (dd, 1H), 7.7 (td, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7 (m, 2H)であった。

10

【0354】

3ー(9ー(トランスー4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー8ーオキソー8,9ージヒドロー7Hープリンー2ーイル)ー3Hーベンゾ[d]イミダゾールー5ーカルボニトリルの合成。



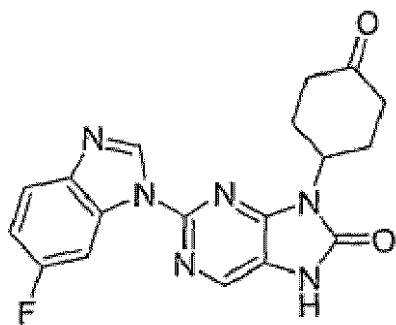
20

表題化合物はtert-ブチル4-フルオロ-2-(5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバミン酸から2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランスー4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー7Hープリンー8(9H)ーオンを合成する概要と同じ手順を用いて4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)ー3-(4,5-ジアミノピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリルから合成することができた。¹H-NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 9.8 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 2.5 (q, 2H), 2.2 (d, 2H), 1.9 (d, 2H), 1.5 (q, 2H)であった。

30

【0355】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(4-オキソシクロヘキシル)ー7Hープリンー8(9H)ーオンの合成。



40

【0356】

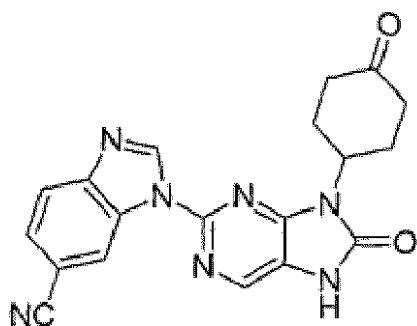
表題化合物は、2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランスー4ーヒドロキシシクロヘキシル)ー7Hープリンー8(9H)ーオンから2-(1H-ベ

50

ンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-(4-オキソシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オンを合成する概要と同じ手順を用いて2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オンから合成することができた。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H), 9.2(s, 1H), 9.1 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.8 (dd, 1H), 4.8 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.5 (m, 4H), 2.1 (m, 2H) であった。

【0357】

3-(8-オキソ-9-(4-オキソシクロヘキシル)-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボニトリルの合成。



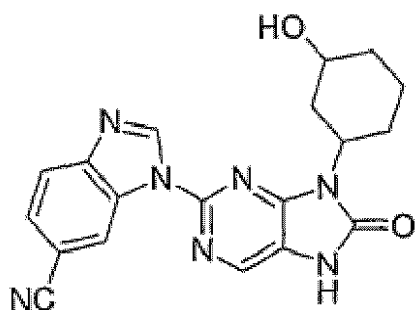
10

【0358】

表題化合物は、2-(1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オンから2-(1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-(4-オキソシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オンを合成する概要と同じ手順を用いて3-(9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボニトリルから合成することができた。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.3 (s, 1H), 9.2(s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.6 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.2 (m, 2H) であった。

【0359】

3-(9-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボニトリルの合成。



40

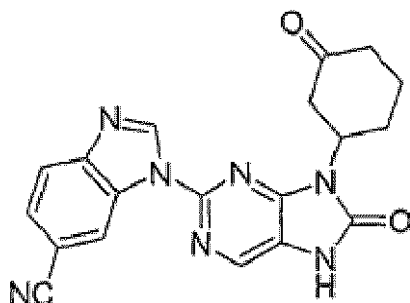
表題化合物は、tert-ブチル4-フルオロ-2-(5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバミン酸から2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オンを合成する概要と同じ手順を用いて、4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(4,5-ジアミノピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾニトリルから合成することができた。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.4 (s, 1H), 9.2(s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 2.5 (

50

m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.6 (m, 2H) であった。

【0360】

3-(8-オキソ-9-(3-オキソシクロヘキシル)-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルの合成。



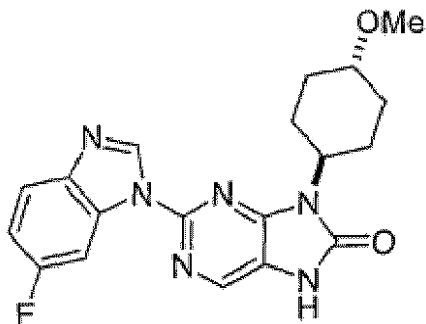
10

表題化合物は、2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オンから2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(4-オキソシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オンを合成する概要と同じ手順を用いて、3-(9-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルから合成することができた。

20

【0361】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



30

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オン(112mg)のDCM溶液が過剰量のBoc₂Oおよびトリエチルアミンで、TLC分析により出発物質が使い切られるまで、処理された(4時間)。該混合物はブラインで洗浄され、Na₂SO₄で乾燥され、濃縮された。該結果残留物はTHFに溶解され、過剰量のヨードメタン、そしてNaH(10当量)で処理された。該混合物は6時間攪拌され、追加された塩化アンモニウムで冷却された。該中間体は酢酸エチルで抽出され、乾燥され、濃縮された。シリカゲルクロマトグラフィー(70:25:5 DCM:酢酸エチル:メタノール)によって純粋な2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロプリン-7-カルボキシラートを得、これは1:1 TFA/DCMで16時間かけて脱保護し、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。該HCl塩を、メタノール溶液(10ml)と0.5ml濃塩酸で処理した後、溶媒蒸発によって得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.0(s, 1H), 8.3(dd, 1H), 8.1(s, 1H), 7.6(dd, 1H), 7.1(td, 1H), 4.4(m, 1H), 3.8(m, 1H), 2.5(m, 2H), 2.1(m, 2H), 1.9(m, 2H), 1.5(m, 2H) であった。

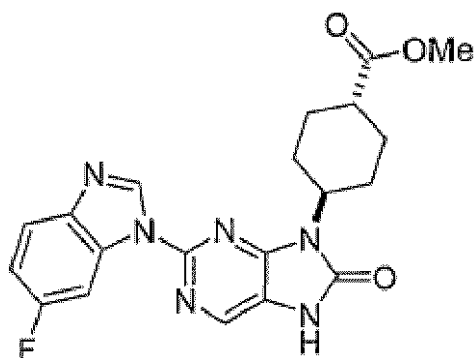
40

【0362】

トランス-メチル4-(2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-

50

イル) - 8 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプリン - 9 - イル) シクロヘキサンカルボキシラートの合成。



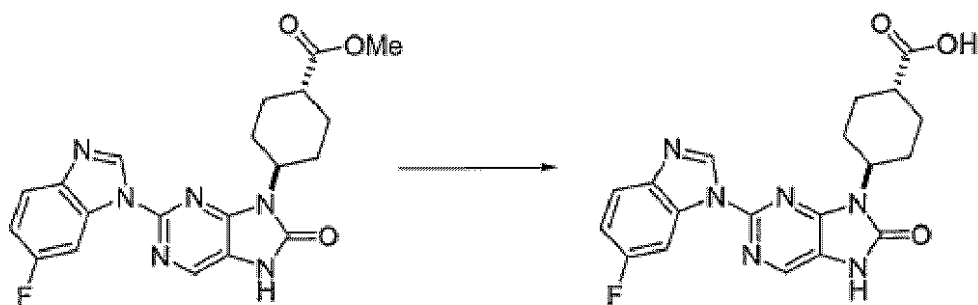
10

表題化合物は、実施例 27 に記載された概要の手順を用いて、4-フルオロ-2-(5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバミン酸およびメチルトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボキシラートから合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.2 (td, 1H), 4.5 (m, 1H), 2.6 (m, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.7 (m, 2H)であった。

【0363】

トランス-4-(2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル)シクロヘキサンカルボン酸の合成。

20



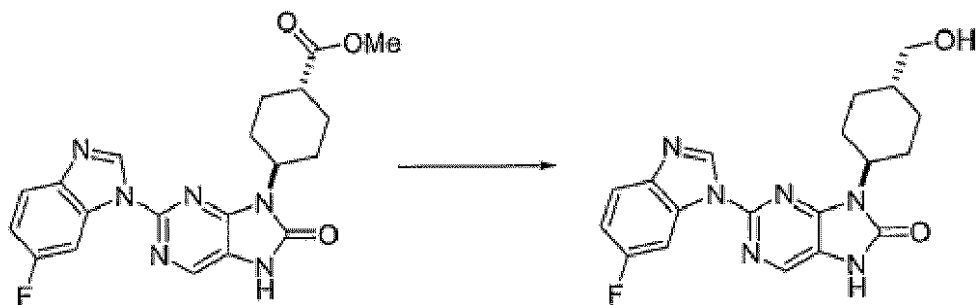
30

トランス-メチル 4-(2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル)シクロヘキサンカルボン酸 (5 mg) の THF 溶液が、KOH (35 mg) の水溶液 (2 ml) で処理された。該混合物は 50 °C で 12 時間攪拌された。該混合物は TFA で酸性化され、濃縮された。シリカゲルクロマトグラフィー (60 : 30 : 10 DCM : 酢酸エチル : メタノール) によって表題化合物 4.3 mg を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.0 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.1 (td, 1H), 4.3 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.6 (m, 2H) であった。

【0364】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

40



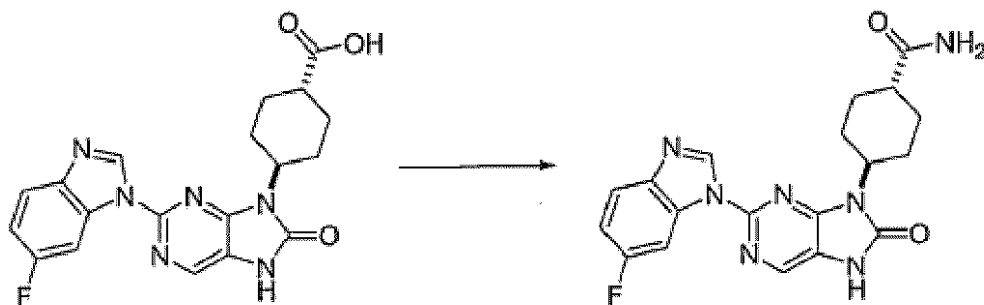
10

トランス-メチル 4- (2- (6-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) -8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル) シクロヘキサンカルボキシレート (6 mg) の DCM 溶液が、-10 °C で、10 当量の 1 M THF 溶液中 LiAlH₄ で処理された。該混合物は -10 °C で 12 時間、0 °C でさらに 2 時間攪拌された。該混合物は炭酸水素ナトリウム水溶液で急冷され、酢酸エチルで抽出された。シリカゲルクロマトグラフィーによって 3.0 mg の表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.0 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.1 (td, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.3 (d, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 1.6 (m, 2H) であった。

【0365】

トランス-4- (2- (6-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) -8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル) シクロヘキサンカルボキシアミドの合成。

20



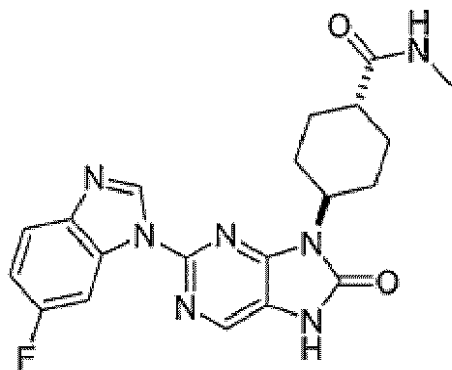
30

トランス-4- (2- (6-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) -8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル) シクロヘキサンカルボン酸 (10 mg) の DCM 溶液に 6 滴の DMF が滴下され、その後 3 当量の塩化オキサリルで処理された。該混合物は 45 分間攪拌され、そしてそれはアンモニアバブルで 10 分間流入がおこなわれた。該混合物は濃縮され、HPLC で精製され、1.7 mg の表題化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.1 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.1 (td, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H) であった。

40

【0366】

トランス-4- (2- (6-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) -8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル) -N-メチルシクロヘキサンカルボキシアミドの合成。



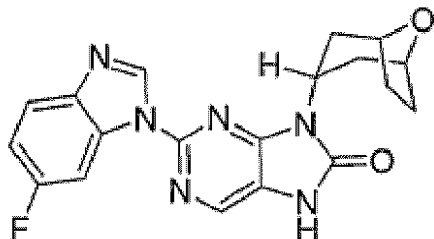
10

表題化合物はトランス-4-(2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル)シクロヘキサンカルボキシアミドを合成する概略手順を用いて、トランス-4-(2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル)シクロヘキサン-カルボン酸および2MメチルアミンのTHF溶液から合成することができた。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ with 5 % CD₃OD) δ 9.0 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.1 (td, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.8 (s, 3H) 2.5 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H) であった。

20

【0367】

9-(8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



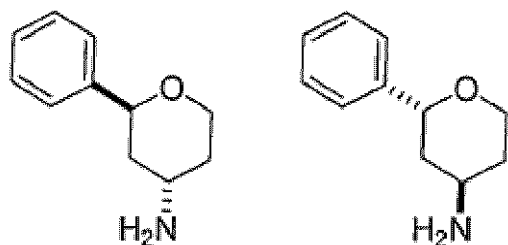
30

表題化合物は、実施例27に記載された概略手順を用いてtert-ブチル4-フルオロ-2-(5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバミン酸および8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン(国際公開第2004/041161号)から合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.4 (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.4 (dd, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.1 (td, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.6 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H) であった。

【0368】

(+/-)-2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-2-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

40



【0369】

10

トランス-2-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン。硫酸（80%、16.5 g）がブター-3-エン-1-オール（13.6 g）およびベンズアルデヒド（10 g）の混合物に0℃で滴下された。該添加の後、該混合物は室温で16時間攪拌された。該混合物は冷水に注がれ、1N NaOHで塩基性（pH 8-10）にされ、酢酸エチルで抽出され、乾燥され、濃縮された。シリカゲルクロマトグラフィーで9 gのシス-2-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールが得られた。

【0370】

20

シス-2-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール（1 g）のDCM（20 ml）溶液は冷塩水槽中で冷却され、DIEA（2.2 g）およびメタンスルホニルクロリド（0.7 g）で2時間処理された。該混合物はDCM（50 ml）で希釈され、水およびブラインで洗浄された。該有機層は乾燥され、濃縮された。分取TLCにより0.9 gのシス-2-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メタンスルホネートが得られた。

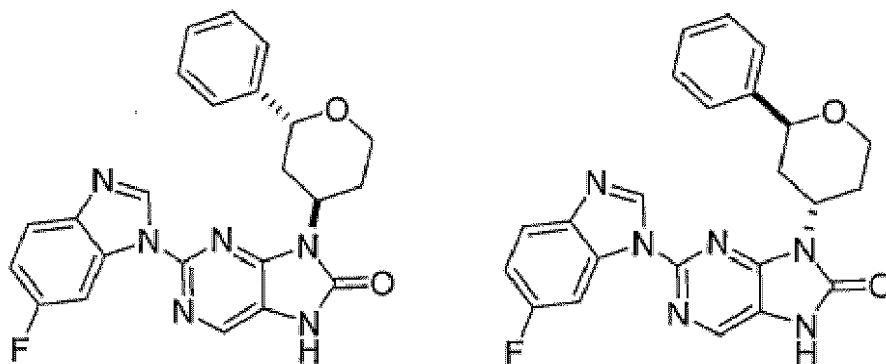
【0371】

シス-2-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メタンスルホネート（0.8 g）のDMF（10 ml）溶液がアジ化ナトリウム（0.8 g）で処理され、100℃に4時間過熱された。該混合物はDCM（50 ml）で希釈され、水およびブラインで洗浄された。該有機層は乾燥され、濃縮された。分取TLCにより0.5 gのトランス-4-アジド-2-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピランが得られた。

【0372】

30

表題化合物はトランス-4-アジド-2-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピランの触媒的水素化（Pd-C、H₂）により得られた。



40

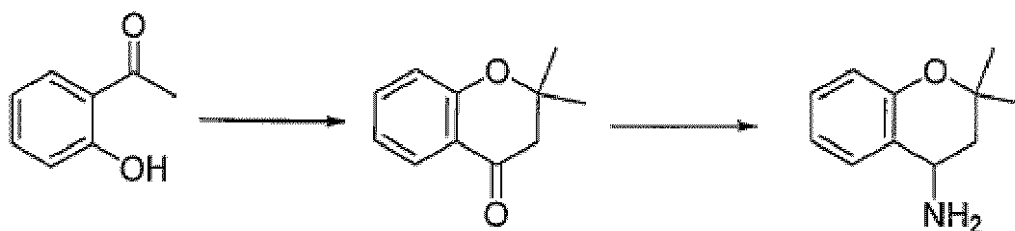
(+/-)-2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-2-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。表題化合物は、実施例27に記載された概略手順を用いてtert-ブチル4-フルオロ-2-(5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバミン酸およびトランス-2-フェニル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンから合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ with 5% CD₃OD) δ 9.0 (s, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.2 (t, 1H),

50

7.0 (td, 1H), 5.2 (br s, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.7 (td, 1H), 3.1-2.8 (m, 2H), 2.4 (br d, 1H), 1.7 (br d, 1H)であった。

【0373】

3-(9-(2,2-ジメチルクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルの合成。



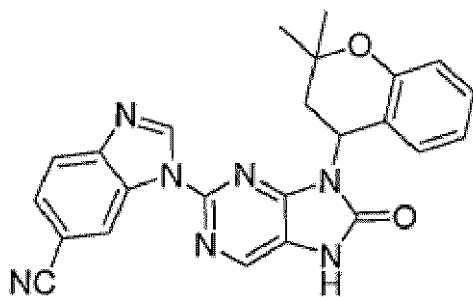
10

【0374】

2,2-ジメチルクロマン-4-アミン。2'-ヒドロキシアセトフェノン (5.0 ml)

、アセトン (4.7 ml) およびピロリジン (5.4 ml) の 150 ml メタノール溶液が 66 時間攪拌された。該混合物は濃縮され、HCl (pH < 1) 水溶液で処理された。該酸性層は 2 度エチルエーテルで抽出され、これは乾燥されて濃縮され、2,2-ジメチルクロマン-4-オンが得られた。該 2,2-ジメチルクロマン-4-オンは 300 ml のメタノールに溶解され、酢酸アンモニウム (65 g) およびシアノボロ水素化ナトリウム (2.5 g) で 24 時間処理された。該結果混合物は 100 ml で濃縮され、300 ml の水で希釈された。濃塩酸が注意深く添加され、pH が 1 以下とされ、該酸混合物はエチルエーテルで抽出された。該酸性層は KOH で塩基性にされ、そしてエチルエーテルで 2 度抽出された。該塩基性の抽出物は乾燥され、濃縮されて表題化合物を得た。

20



30

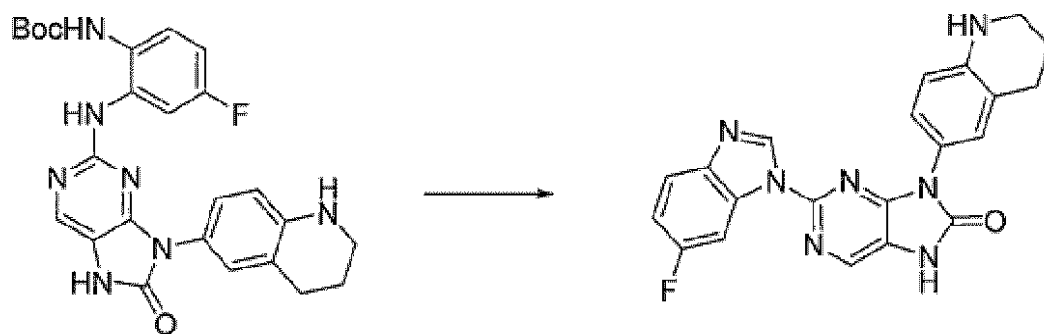
【0375】

3-(9-(2,2-ジメチルクロマン-4-イル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル。表題化合物は、実施例 26 に記載された概要手順を用いて 4-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-3-(4,5-ジアミノピリミジン-2-イルアミノ)ベンズニトリルおよび 2,2-ジメチルクロマン-4-アミンから合成された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.6 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.5 (bs, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (td, 1H), 5.9 (dd, 1H), 2.9 (t, 1H), 2.2 (dd, 1H), 1.6 (s, 3H), 1.5 (s, 3H) であった。

40

【0376】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



10

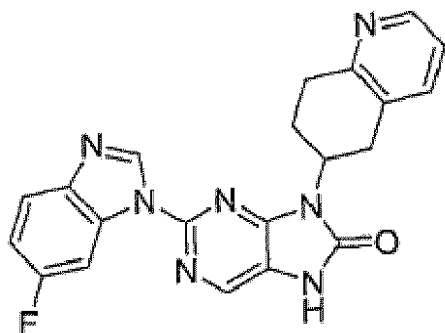
t e r t -ブチル 4-フルオロ-2-(8-オキソ-9-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-プリン-2-イルアミノ)フェニルカルバミン酸(実施例 27 の概要手順を用いて t e r t -ブチル 4-フルオロ-2-(5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバミン酸および 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-アミン(J. O r g . C h e m . (2002 年) 67 巻, 7890 ページ) から合成された) が 45 分間 1 : 1 T F A / D C M で攪拌され、濃縮され、2-(2-アミノ-5-フルオロフェニルアミノ)-9-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンが得られた。2-(2-アミノ-5-フルオロフェニルアミノ)-9-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンがオルト蟻酸トリメチル中で 15 分間攪拌され、濃縮されて 6-(2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-7, 8-ジヒドロプリン-9-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボアルデヒドが得られ、これはシリカゲルクロマトグラフィー(D C M 中 2 → 5 % メタノール)で精製された。該物質は、11 : 2 1 M H C l : M e O H により、脱ホルミル化され、表題化合物を H C l 塩として得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 10.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.4 (dd, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (td, 1H), 3.6 (dd, 2H), 3.1 (t, 2H), 2.2 (m, 2H) であった。

20

【0377】

30

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



40

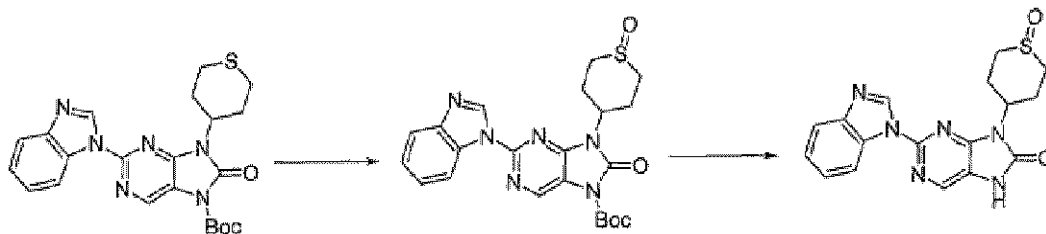
表題化合物は、実施例 27 の概略手順を用いて t e r t -ブチル 4-フルオロ-2-(5-ニトロ-4-チオシアナトピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバミン酸および 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-6-アミン(J. O r g . C h e m . (2002 年), 67 巻, 7890 ページ) から合成された。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.5 (dd, 1H), 8.1 (dd, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.4 (td, 1H), 5.2 (m, 1H), 4.2 (dd, 1H), 3.6 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 2.6 (m, 1H) であった。

【0378】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(テトラヒドロ-1-オキ

50

シド-2H-チオピラン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。



【0379】

10

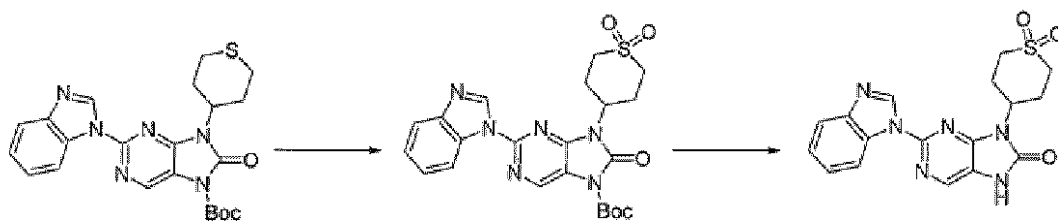
tert-ブチル 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-9-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロプリン-7-カルボキシラート (8 mg、実施例 16 の概要手順を用いた後、tert-ブチル 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-8-オキソ-8,9-ジヒドロプリン-7-カルボキシラートを合成する概略手順を用いて保護することにより、テトラヒドロチオピラン-4-イルアミンから合成された) の MeOH/H₂O (10 ml、1:1) 溶液が KIO₄ (50 mg) で処理され、3 時間攪拌された。該反応混合物は 10 ml の飽和 NaHCO₃ で希釈され、DCM で 3 度抽出された。該有機層は Na₂SO₄ で乾燥され、ろ過され、減圧下で濃縮された。クロマトグラフィーカラム精製により (DCM:酢酸エチル:メタノール 75:25:5) 5.6 mg の tert-ブチル 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-9-(テトラヒドロ-1-オキシド-2H-チオピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロプリン-7-カルボキシラートを得た。この物質は TFA/DCM (6 ml、1:1) で 1 時間処理され、濃縮された。Et₂O で微細化 (trituration) がなされ、3.3 mg の表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ 9.1 (br, 1H), 8.5 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 2.2 (m, 2H) であった。

20

【0380】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(テトラヒドロ-1,1-ジオキシド-2H-チオピラン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

30



tert-ブチル 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-9-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロプリン-7-カルボキシラート (8 mg) の DCM (10 ml) 溶液が MCPBA (13 mg) で処理され、16 時間攪拌された。該混合物は 3 度ブラインで洗浄された。該有機層は Na₂SO₄ で乾燥され、ろ過され、減圧下で濃縮された。クロマトグラフィーカラム精製 (DCM:酢酸エチル:メタノール 75:25:5) により 2.2 mg の tert-ブチル 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-オキソ-9-(テトラヒドロ-1,1-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロプリン-7-カルボキシラートを得た。この物質は TFA/DCM (6 ml、1:1) で 1 時間処理され、濃縮された。Et₂O で微細化 (trituration) がなされ、1.3 mg の表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.2 (br, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.4 (t, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.0-3.5 (m, 6H), 2.2 (m, 2H) であった。

40

50

【0381】

2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(チオクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

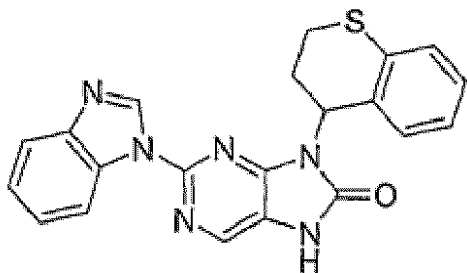


10

【0382】

チオクロマン-4-アミン。チオクロマン-4-オン(1.6 g)のエタノール(100 ml)溶液に対して NH_4Cac (8.2 g)が添加され、該混合物は50℃で35分間温められ、そして室温に冷却され、 $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_4$ (0.96 g)で処理された。該混合物は室温で64時間攪拌され、該反応溶媒は減圧下で取り除かれた。該残留物は酢酸エチルに溶解され、4度4N HClで洗浄された。該集めた水性の洗浄液(aqueous washes)は3N NaOH塩基性にされ、そして酢酸エチルで5回抽出された。該集めた有機層は Na_2SO_4 で乾燥され、濃縮され、1.4 gの表題化合物を得た。

20



【0383】

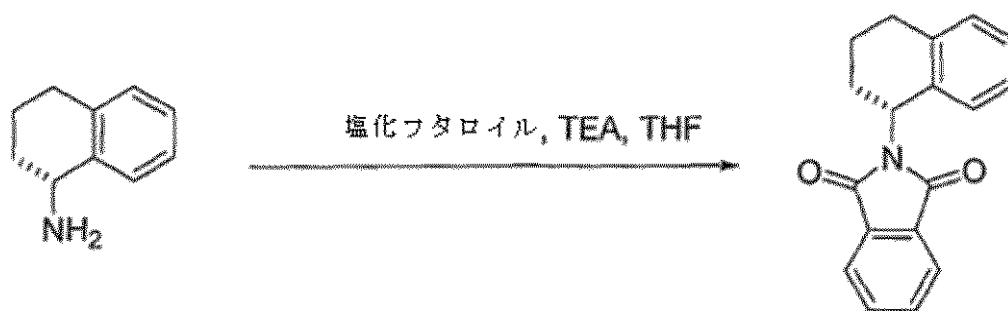
2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-(チオクロマン-4-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。表題化合物は、実施例16の概要手順を用いてチオクロマン-4-アミンから合成された。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.3 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 2H), 6.0 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.6 (m, 1H)であった。

30

【0384】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン、2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((1R,4R)-4-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン、および2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((1R,4S)-4-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンの合成。

40

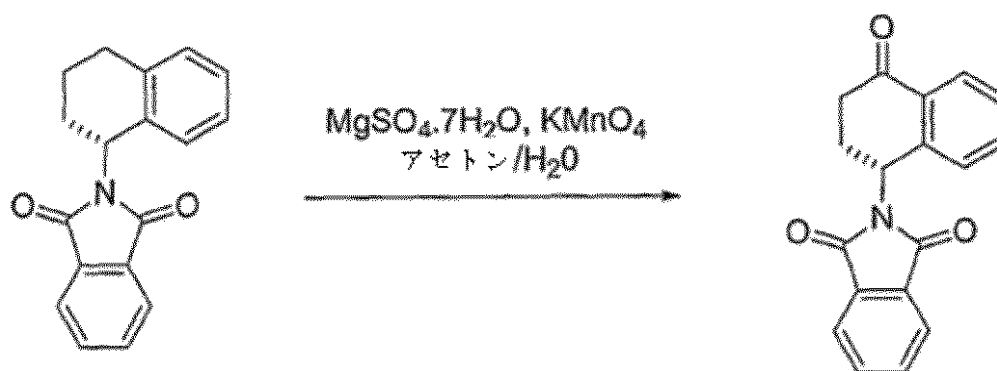


10

【0385】

(R)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン。(R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン(6.0 g)のTHF(150 ml)溶液に対して、0℃でTEA(18.5 ml)および二塩化フタロイル(8.2 g)が添加され、該結果混合物は室温で一晩、そして70℃で3時間攪拌された。該混合物はCH₂Cl₂で希釈され、飽和NaHCO₃で洗浄され、MgSO₄で乾燥され、そして減圧下で濃縮された。該粗結果物は、シリカゲル上のクロマトグラフィーにかけられ(酢酸エチル/ヘキサン 5/95から30/70)、8.2 gの表題化合物を得た。

20

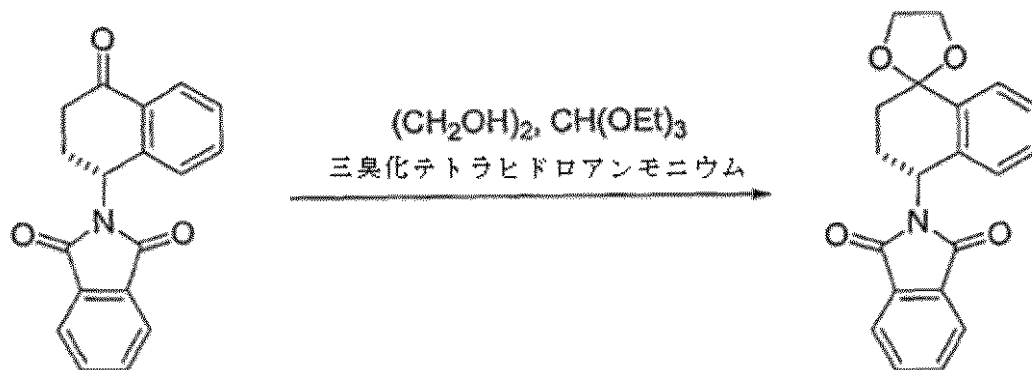


30

【0386】

(R)-2-(4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)イソインドール-1,3-ジオン。0℃の(R)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)イソインドール-1,3-ジオン(3.9 g)のアセトン(60 ml)溶液に対して、MgSO₄·7H₂O(11.5 g)および水(20 ml)が添加された。そしてKMnO₄(11.5 g)が2時間かけて分けて添加され、続けて室温で一晩攪拌された。該茶色の固体はろ過され、該ろ液は飽和メタ重亜硫酸ナトリウムで処理され、ろ過され、CH₂Cl₂で抽出された。該集めた有機層は蒸留水および飽和ブラインで洗浄され、MgSO₄で乾燥され、減圧下で濃縮された。該結果物はシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけられ(酢酸エチル/ヘキサン、25/75)、0.14 gの表題化合物を得た。

40

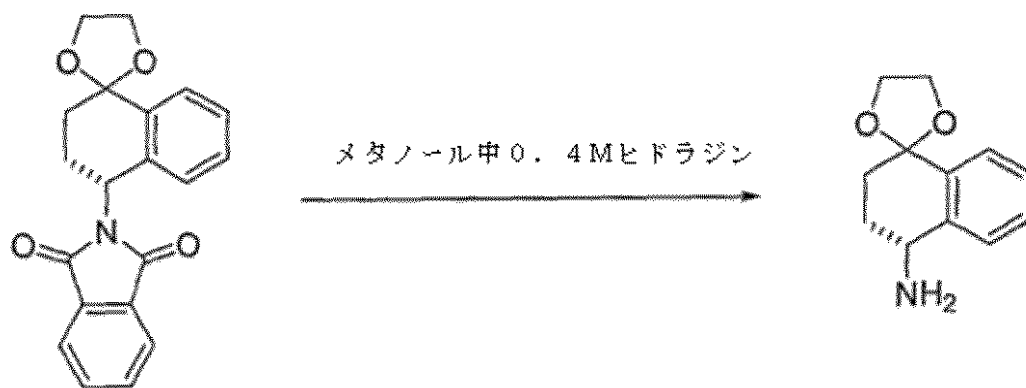


10

【0387】

(R)-2-(4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオンの1, 3-ジオキソラン。(R)-2-(4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン (138 mg)、オルト蟻酸トリメチル (0.3 ml)、および1, 2-エタンジオール (1.5 ml) の混合物に対して、三臭化テトラブチルアンモニウム (12 mg) が添加された。該反応混合物は、室温で一晩攪拌され、そして3時間90℃に加熱された。冷却の後、該混合物は CH_2Cl_2 で希釈され、飽和 NaHCO_3 、水、そしてブラインで洗浄され、 MgSO_4 で乾燥され、減圧下で濃縮された。該残留物はPTLC (酢酸エチル/ヘキサン、1/2) で精製され、150 mgの表題化合物を得た。

20

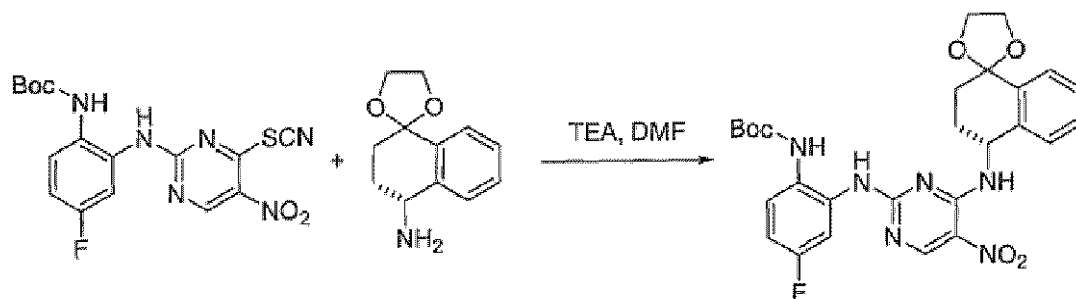


30

【0388】

(R)-4-アミノ3, 4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンの1, 3-ジオキソラン。(R)-2-(4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオンの1, 3-ジオキソラン (145 mg) の0.4 M メタノールヒドラジン (40 ml) 溶液が一晩室温で攪拌された。該溶媒および過剰量のヒドラジンはエバポレートされ、少量の CH_2Cl_2 が該残留物に添加された。該白色固体はろ過され、該ろ液は減圧下でろ過されて、85 mgの表題化合物を得た。

40

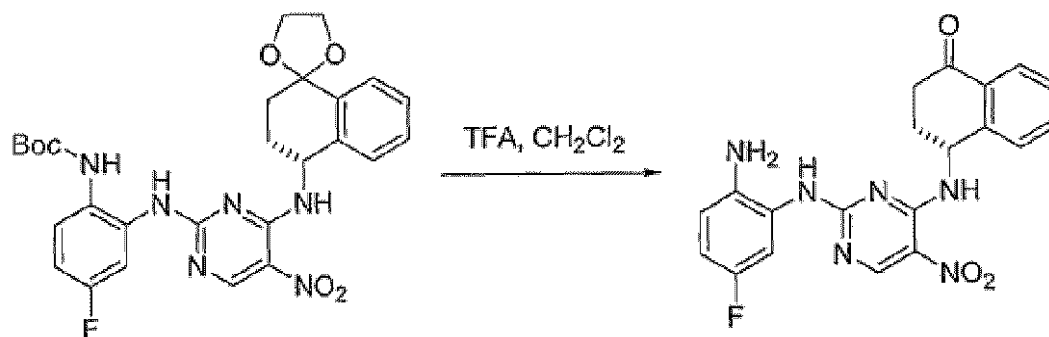


【0389】

10

(R)-tert-butyl 4-fluoro-2-((5-nitro-4-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phenylcarbamate (1,3-dioxolane). tert-butyl 4-fluoro-2-((5-nitro-4-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phenylcarbamate (170 mg), (R)-4-amino-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (85 mg), and TEA (0.2 ml) in DMF (5 ml) solution was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, washed with saturated brine, dried with MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by PTL C (ethyl acetate/hexane, 50/50) to give 150 mg of the title compound.

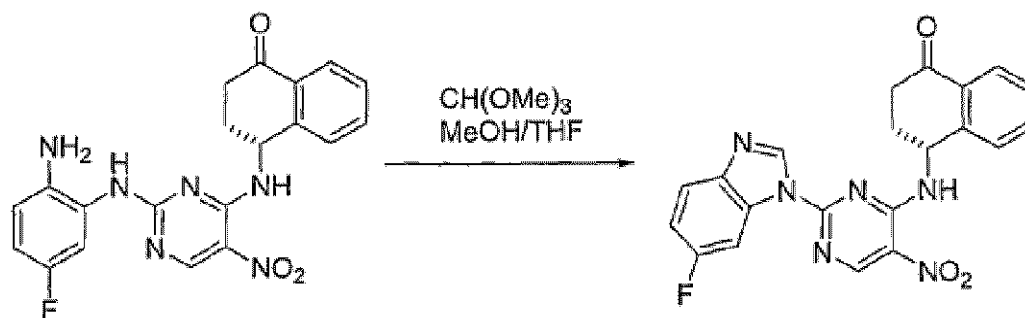
20



【0390】

30

(R)-4-((2-((2-amino-5-fluorophenyl)amino)-5-nitropyrimidin-4-yl)amino)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one. (R)-tert-butyl 4-fluoro-2-((5-nitro-4-((4-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phenylcarbamate (145 mg) in solution and TFA (2.5 ml) in CH_2Cl_2 (5 ml) solution was stirred at room temperature for 1 hour. The volatile components were removed under reduced pressure, and the residue was purified without further purification to the next stage.



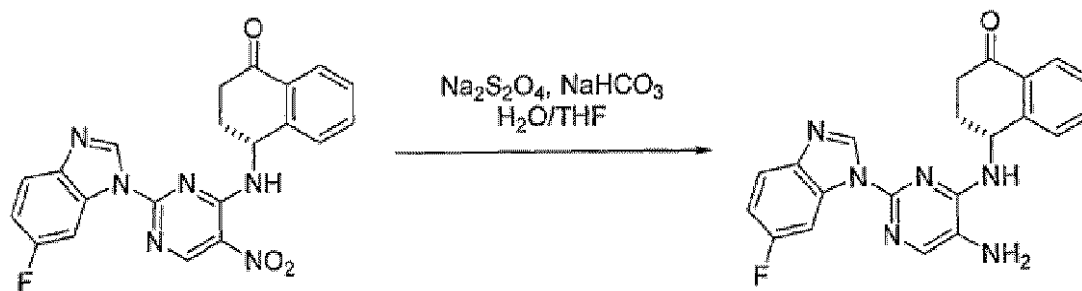
40

【0391】

(4R)-4-((2-((6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-nitropyrimidin-4-yl)amino)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one. (R)-4-((2-((2-amino-5-fluorophenyl)amino)-5-nitropyrimidin-4-yl)amino)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (120 mg) was used in the next stage.

50

ピリミジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(120mg)および $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (2.5ml)の MeOH/THF (2.5ml/10ml)溶液が室温で一晩攪拌された。揮発物は減圧下で取り除かれ、該残留物はPTLC(酢酸エチル)で精製され、80mgの表題化合物を得た。

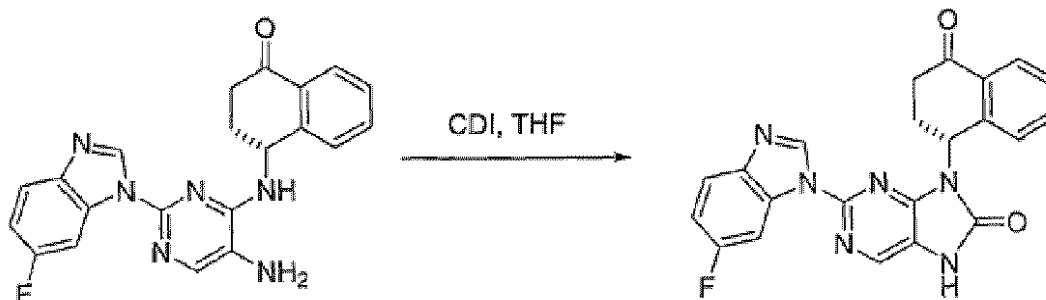


10

【0392】

(4R)-4-(5-アミノ-2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン。(4R)-4-(2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-5-ニトロピリミジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(80mg)の THF (10ml)溶液に対して、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (480mg)および NaHCO_3 (240mg)の H_2O (10ml)溶液が添加され、室温で1.5時間攪拌され続けた。該反応混合物は CH_2Cl_2 で希釈され、飽和ブラインで洗浄され、 MgSO_4 で乾燥され、減圧下で濃縮された。該クルード(crude)32mgはさらなる精製なしに次の段階に用いられた。

20

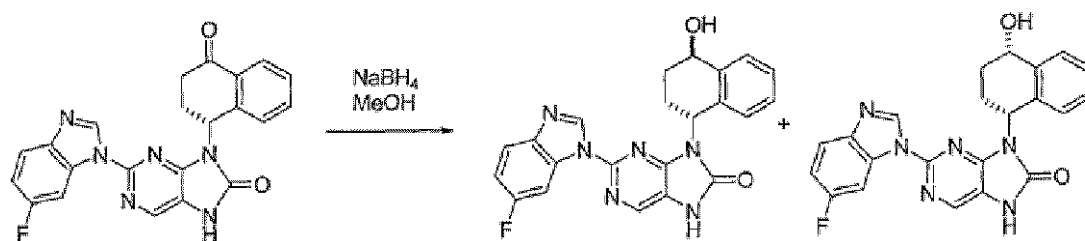


30

【0393】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。(4R)-4-(5-アミノ-2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(32mg)およびCDI(100mg)の THF (6ml)溶液は、室温で一晩攪拌され、2.5時間還流された。揮発物は減圧下で取り除かれ、該残留物は分取HPLCで精製され、9mgの表題化合物をTFA塩として得た。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.20 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58-7.47 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 3.09-2.93 (m, 3H), 2.49 (m, 1H); MS (MH^+) 415.1であった。

40



【0394】

2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((1R, 4R)-4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オンおよび2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((1R, 4S)-4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((R)-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン(6 mg)のMeOH(2.5 ml)溶液は0℃でNaBH₄(4.5 mg)が添加され、0℃で3時間攪拌され続けた。該反応物は飽和NH₄Clによって急冷され、CH₂Cl₂で抽出された。該集めた有機抽出物はMgSO₄で乾燥され、減圧下で濃縮された。該残留物は分取HPLCで精製され、表題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.97(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.30(t, 1H), 7.13(m, 2H), 6.95(d, 1H), 5.85(dd, 1H), 5.11(dd, 1H), 2.63(m, 1H), 2.43(m, 1H), 2.32(m, 1H), 1.94(m, 1H); MS(MH⁺) 417.0。2-(6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-((1R, 4S)-4-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-7H-プリン-8(9H)-オン。2 mg, R_f = 0.33(MeOH/DCM, 5/95); ¹H NMR(CD₃OD) δ 9.01(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.00(m, 1H), 7.67-6.94(m, 6H), 5.72(m, 1H), 4.91(m, 1H), 2.99(m, 1H), 2.42-2.05(m, 3H); MS(MH⁺) 417.0であった。

10

20

30

40

50

Jak3キナーゼアッセイ

【0395】

ヒトJak3 cDNAがPCRにより増幅された。Jak3(508 aaから1124 aa)酵素ドメインをエンコードした断片は、GSTと5'末端で連結された。この結合したGST-Jak3 DNA断片はドナープラスミドpFastBac1(ライフテクノロジー社#10359-016)のEcoRIサイトにクローニングされた。昆虫細胞(Sf9)の形質転換、転移、トランスフェクションは製品の指示にしたが行なわれた。GST-Jak3組み換え体を含む細胞溶解物はキナーゼアッセイに使用された。抗-GST抗体(10 μg/ml、シグマ#G1417)は384穴プレート上に4℃で一晩かけて被覆された。GST-Jak3組み換え体を含む細胞溶解物(1:100希釈)は抗-GST被覆プレートに添加され、GST-Jak3は固定化された抗-GST抗体に捕捉された。テスト化合物および基質混合物(50 mM HEPES、pH 7、0.5 mM Na₃VO₄、25 mM MgCl₂、1 mM DTT、0.005% BSA、1 μM ATP、および4.5 μg/ml ビオチニルポリ-Glu、Ala、Tyr)が反応開始のために添加された。60分のインキュベーションの後、該反応物は4 mM EDTAで停止され、ビオチニルポリ-Glu、Ala、Tyrのリン酸化が17 μg/ml Cy5-ストレプトアビジン(アマシャム社#PA92005)および2.7 μg/mlのユーロピウム複合体抗ホスホチロシン抗体(パーキンエルマー社#AD0069)を用いて、時間分解蛍光(HTRF)で検出された。

Jak3細胞アッセイ

【0396】

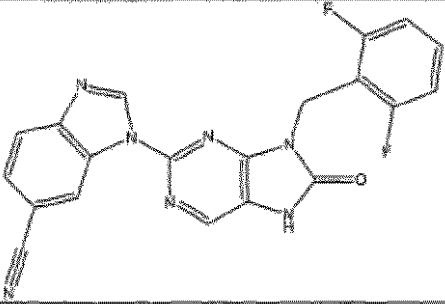
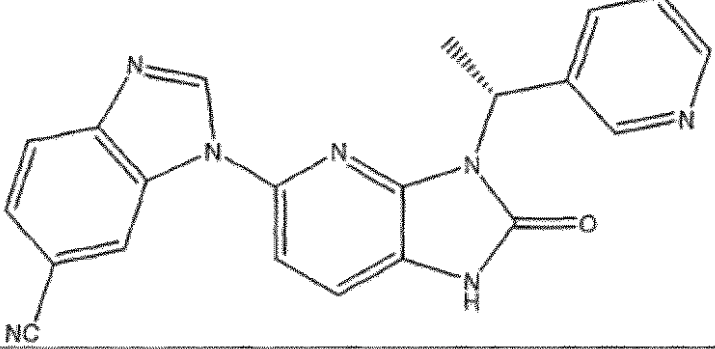
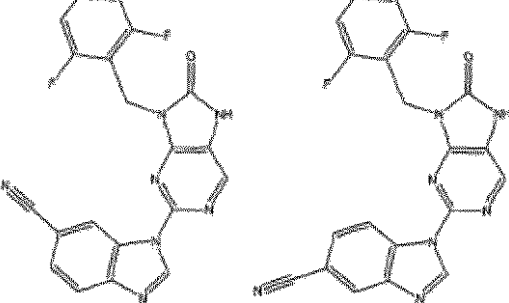
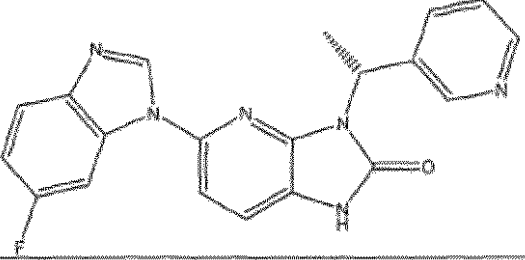
マウスF7前Bリンパ球細胞株がJak3アッセイに用いられた。ヒトIL-2Rβc

cDNAはF7細胞で安定的に発現している（Kawahara他、1995年）。F7細胞は、10%ウシ胎仔血清とIL-3とを添加したRPMI 1640培地で維持された。無血清培地の細胞（30,000細胞/Well）が細胞増殖アッセイのために96穴プレートに撒かれた。テスト化合物が細胞に添加され、その後IL-2（最終20ng/ml）が添加された。24時間のインキュベートの後、生存細胞数が、製品の指示に従って

CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assayキット（プロメガ社#G7573）で計数された。

【0397】

テストされた代表的種における結果は下記のとおりである。表1に表されている化合物はIC₅₀が100nM以下であった。表2に表されている化合物はIC₅₀が101nMから1μMの間であった。表3に表されている化合物はIC₅₀が1μMから10μMの間であった。

合成実施例	参照No.	表1
実施例20	101	
実施例22	102	
	103	
	104	

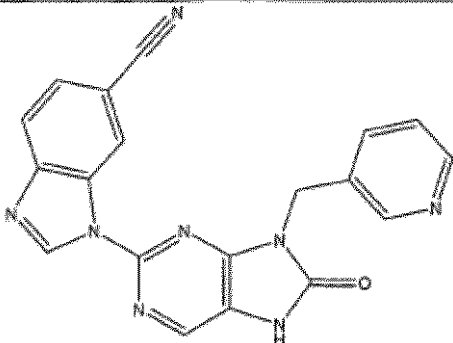
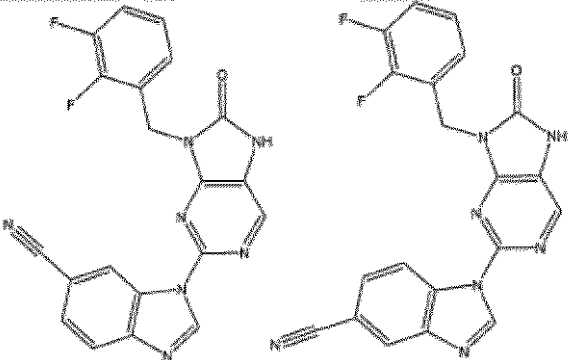
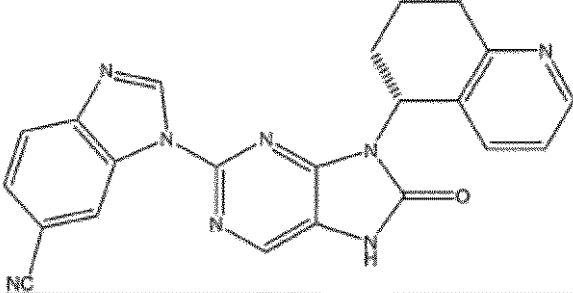
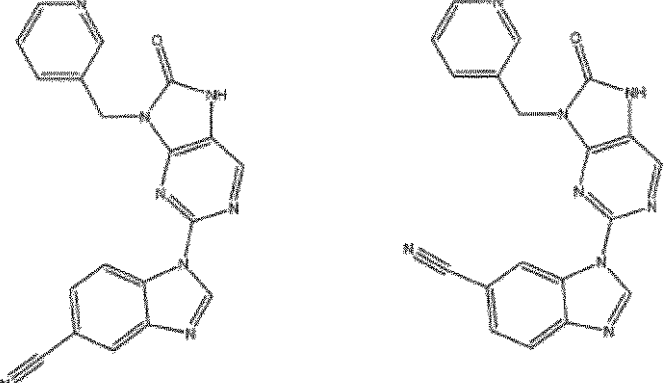
10

20

30

40

50

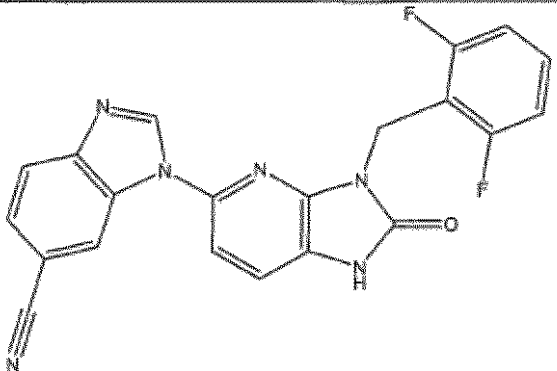
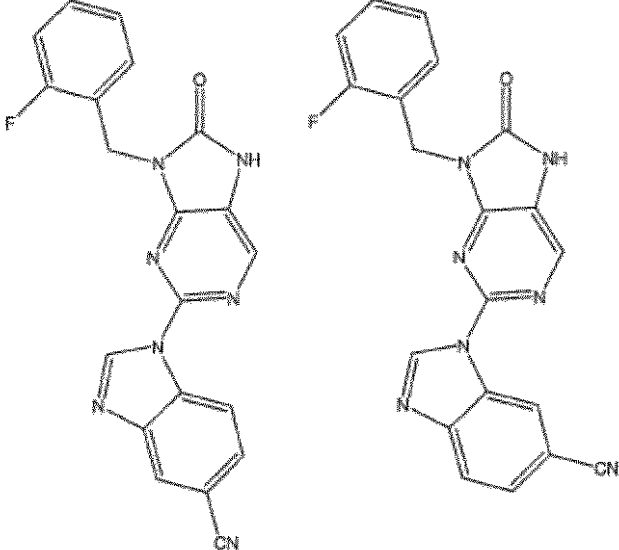
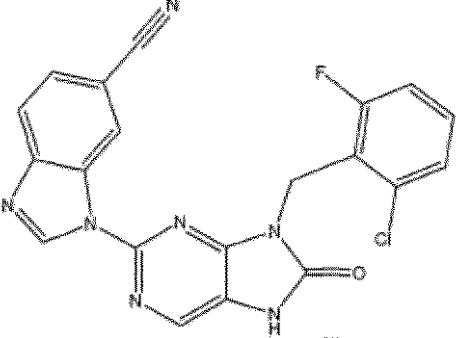
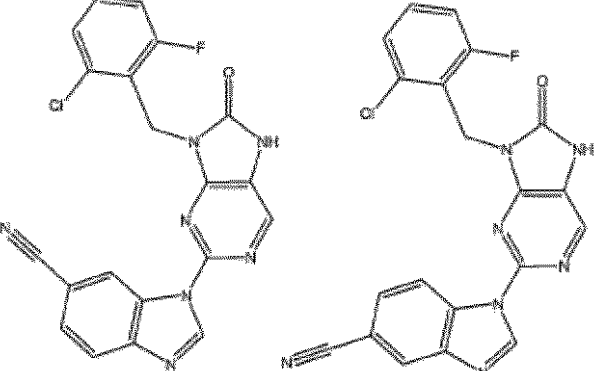
	105	
	106	
	107	
	108	

10

20

30

40

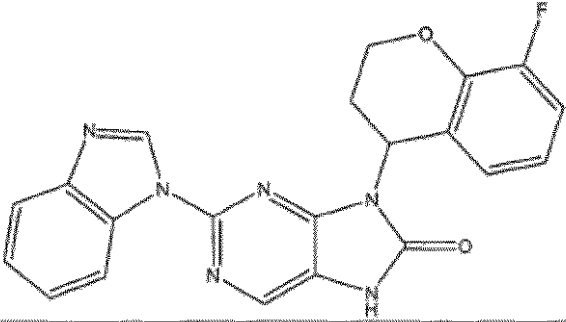
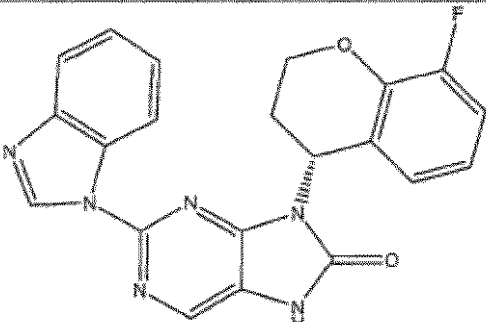
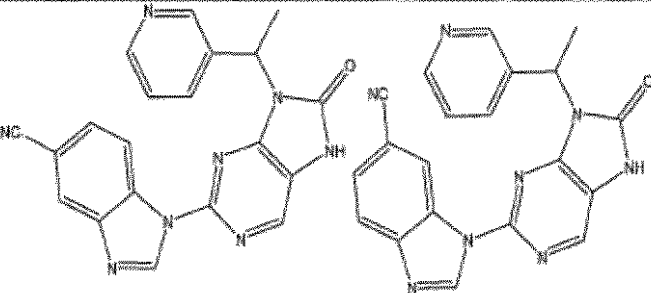
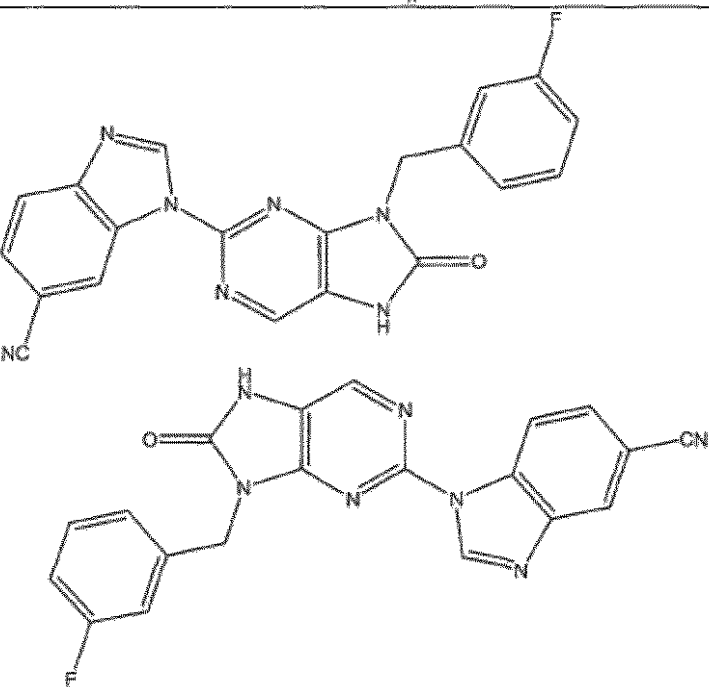
	109	
	110	
	111	
	112	

10

20

30

40

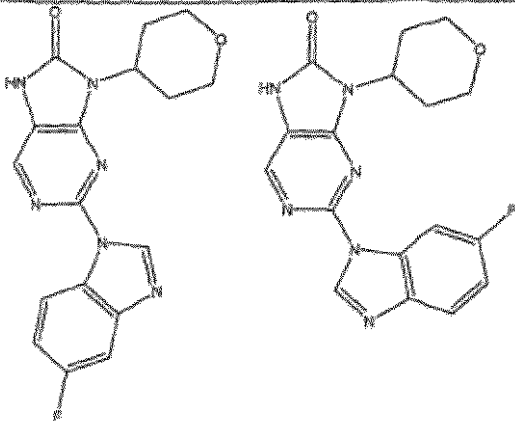
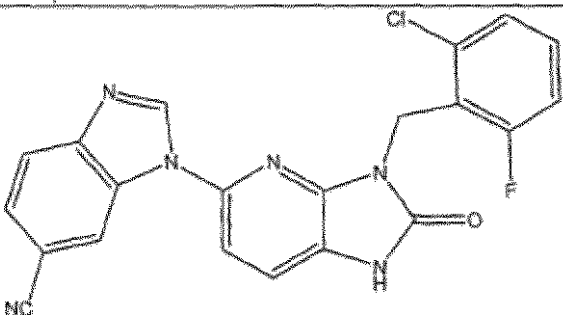
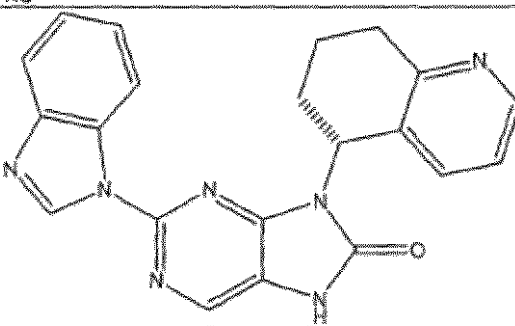
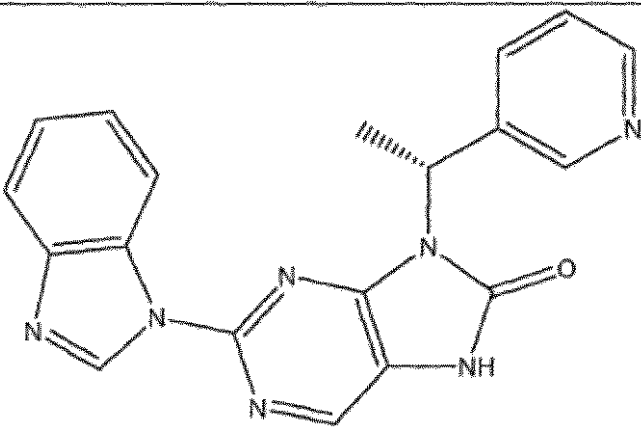
	113	
実施例 16	114	
	115	
	116	

10

20

30

40

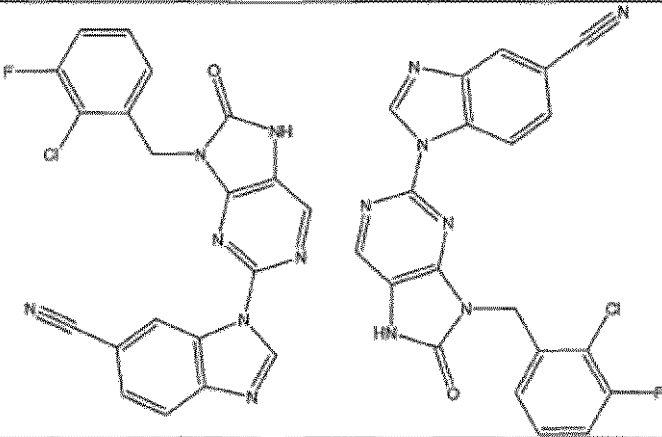
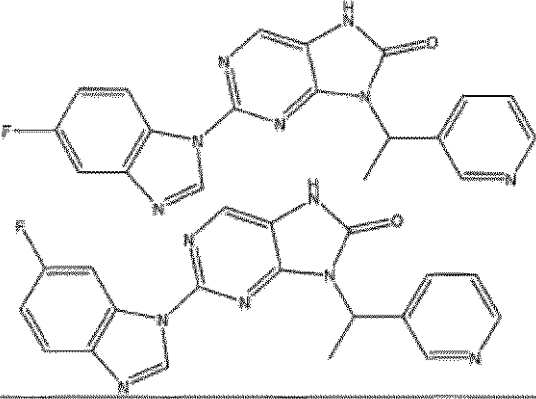
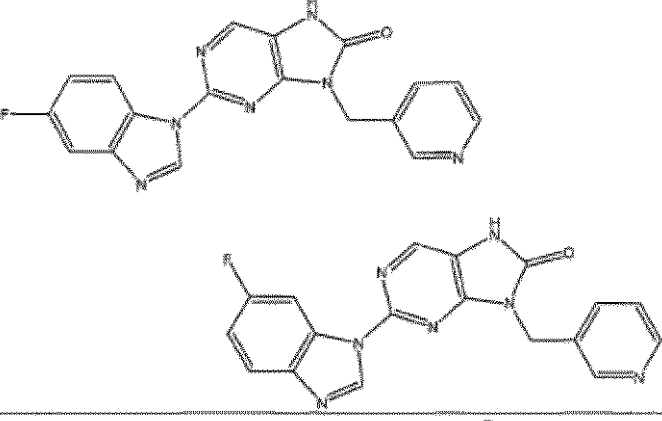
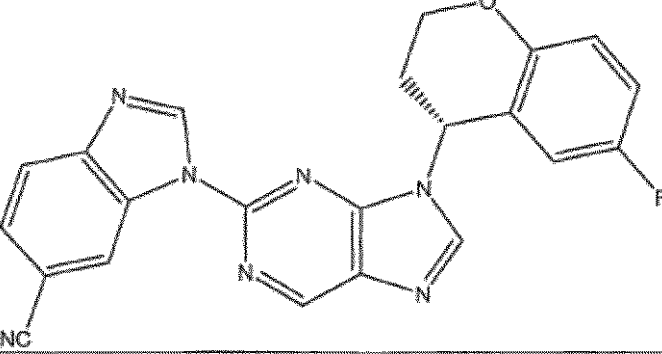
	117	
	118	
	119	
	120	

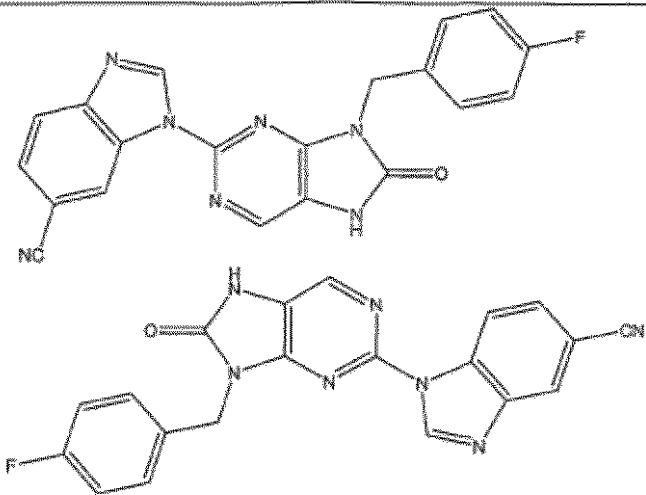
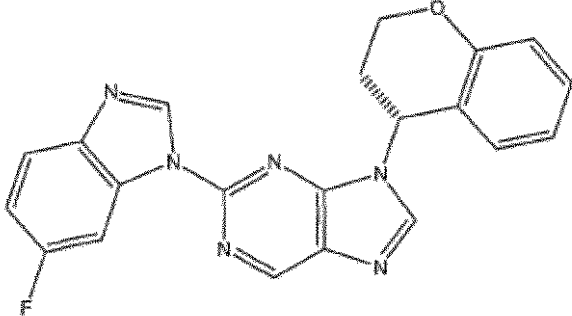
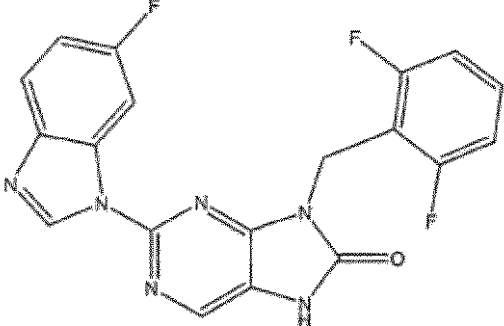
10

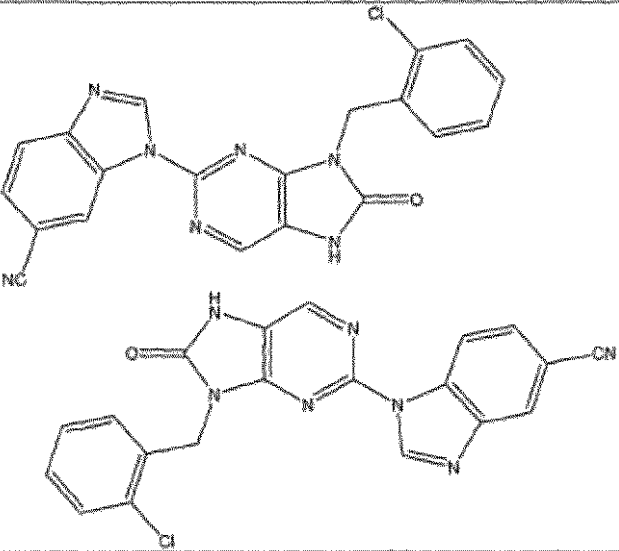
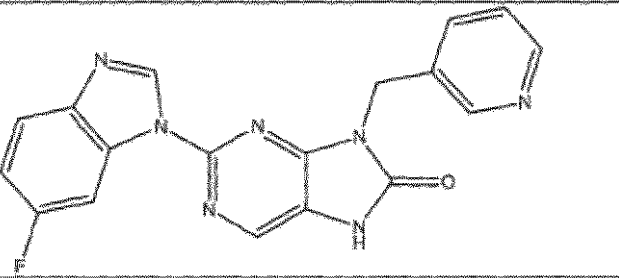
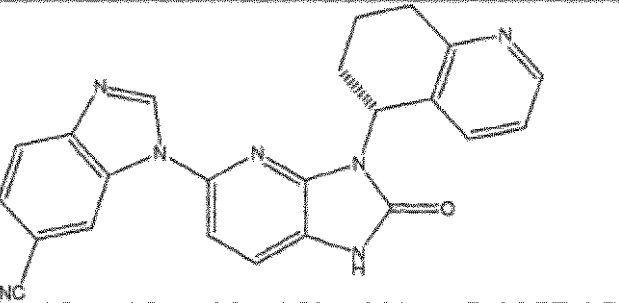
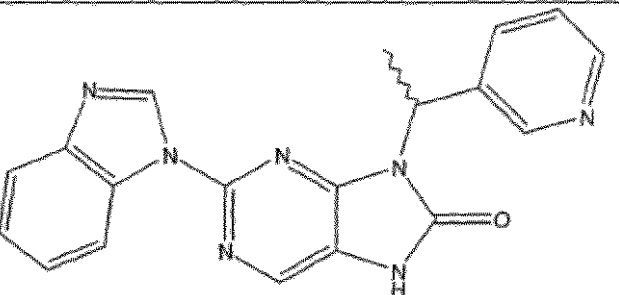
20

30

40

	121		10
	122		20
	123		30
实施例 15	124		40

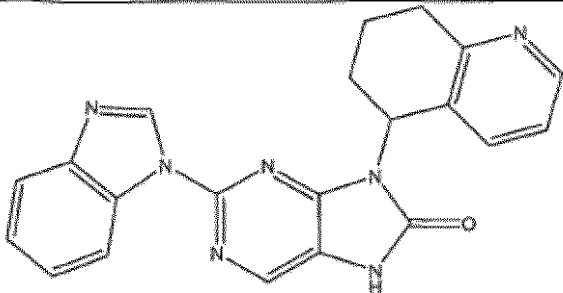
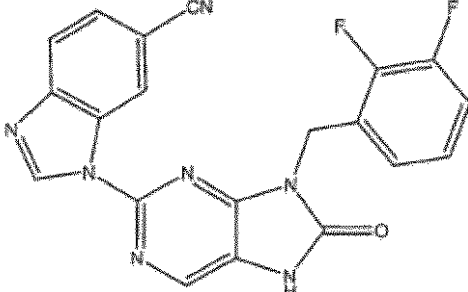
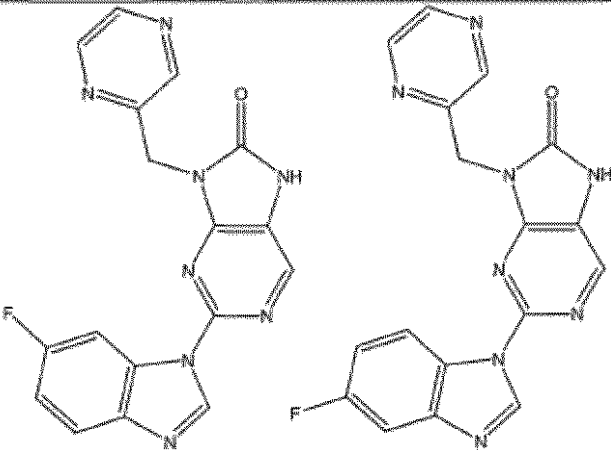
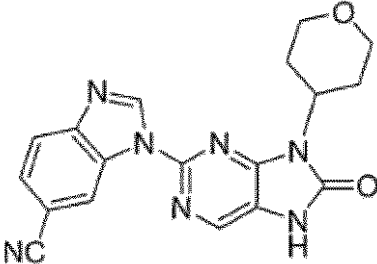
	125		10
	402		20
実施例 2 3	126		30

	127	
	128	
	129	
	130	

10

20

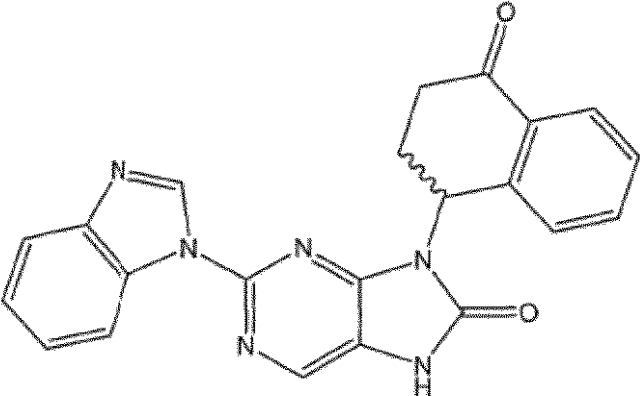
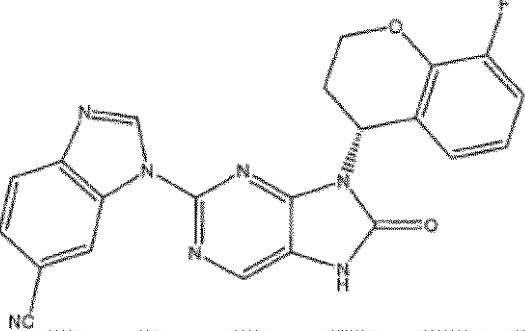
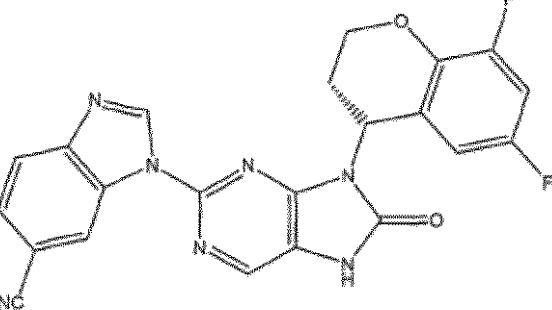
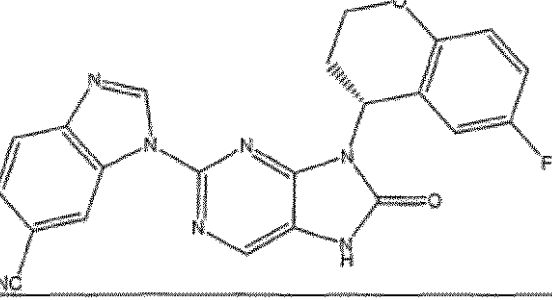
30

	131	
	132	
	133	
実施例 2 1	134	

10

20

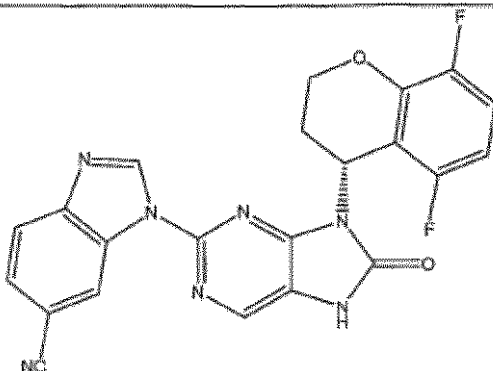
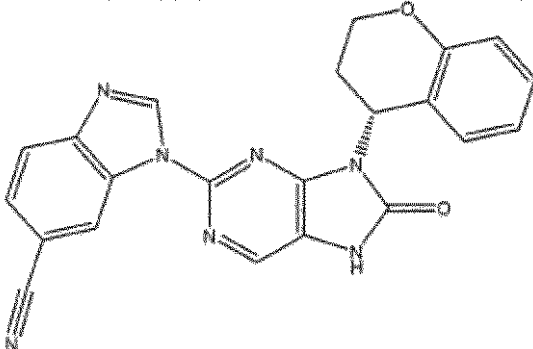
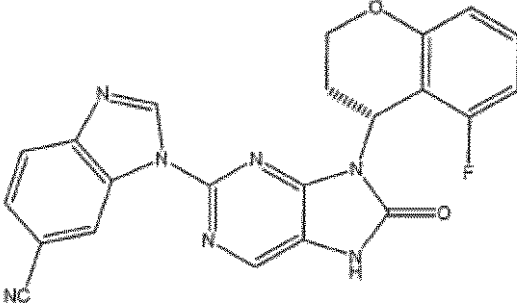
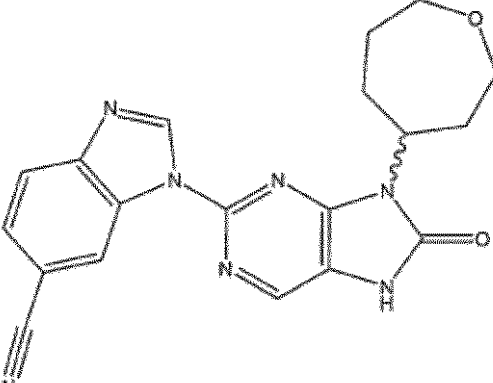
30

	135	
	136	
	137	
	138	

10

20

30

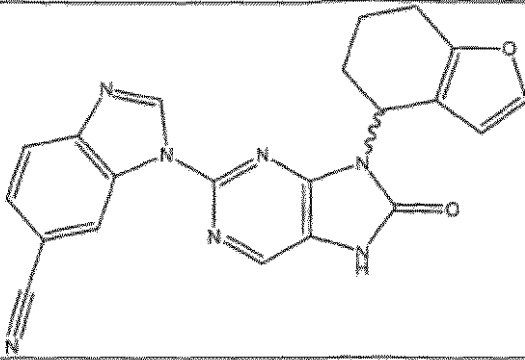
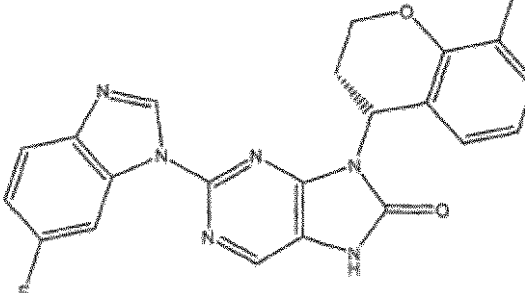
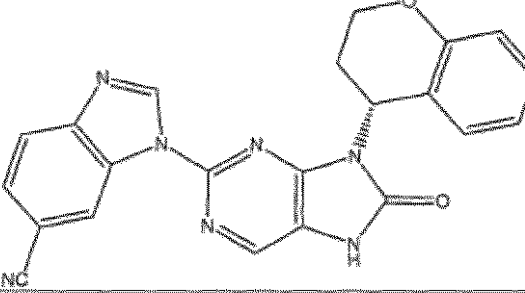
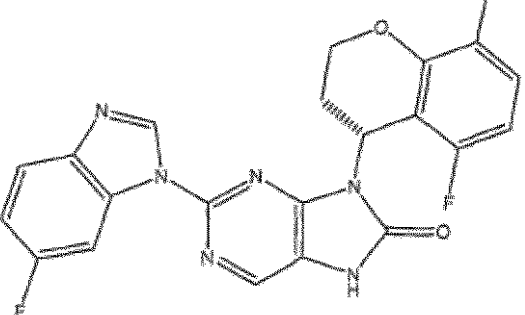
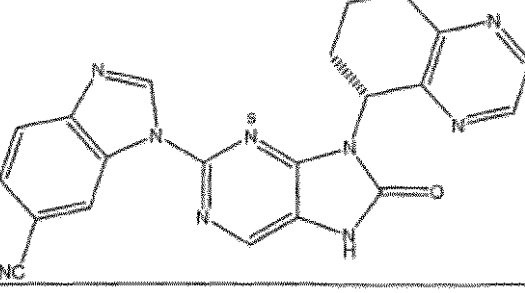
	139	
実施例 26	140	
	141	
	404	

10

20

30

40

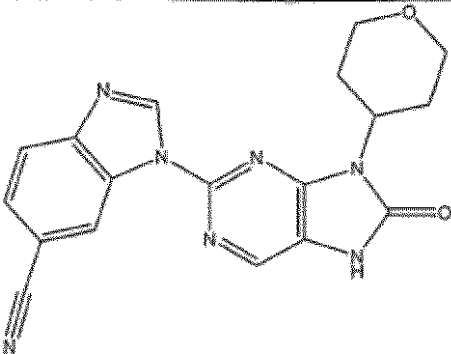
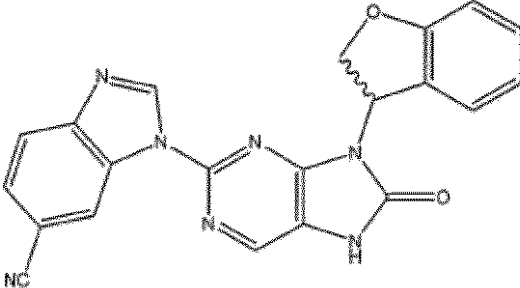
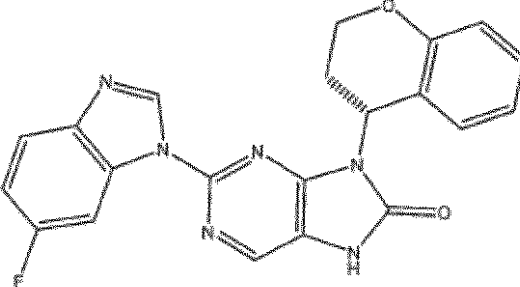
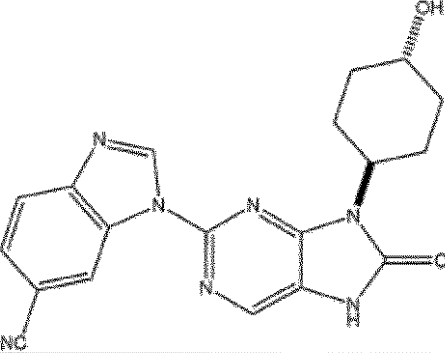
	405	
実施例 28	142	
	143	
	144	
	145	

10

20

30

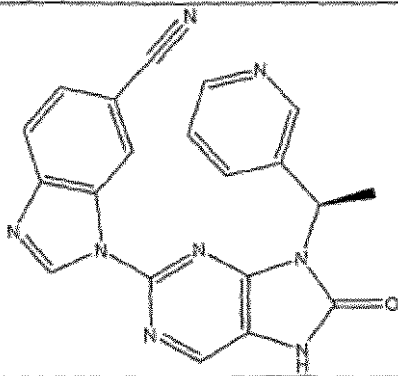
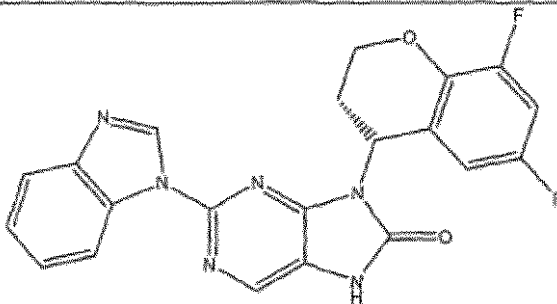
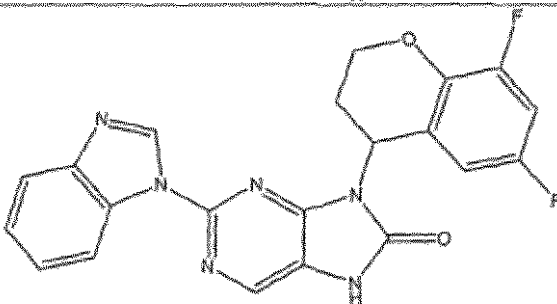
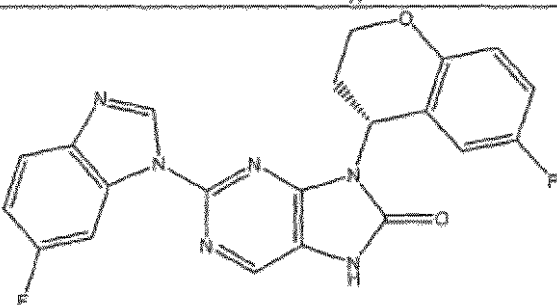
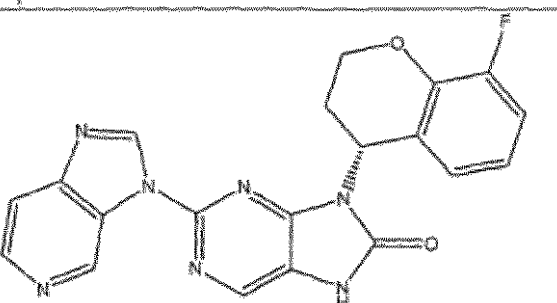
40

	146	
	147	
	148	
	149	

10

20

30

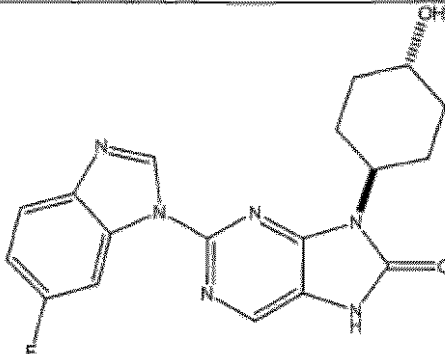
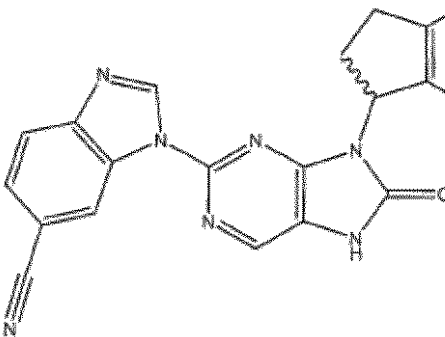
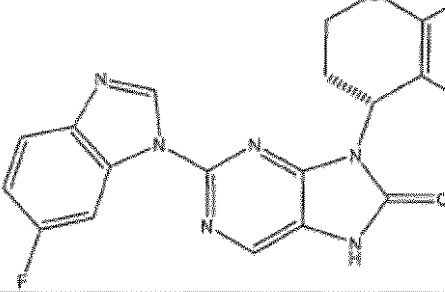
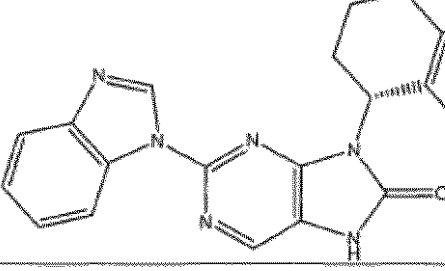
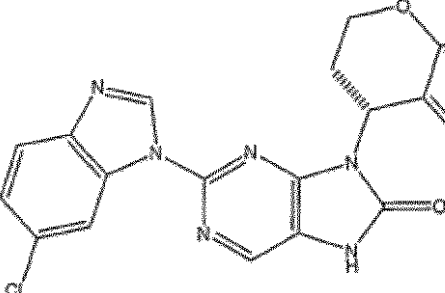
	150	
	151	
	152	
実施例 27	153	
	154	

10

20

30

40

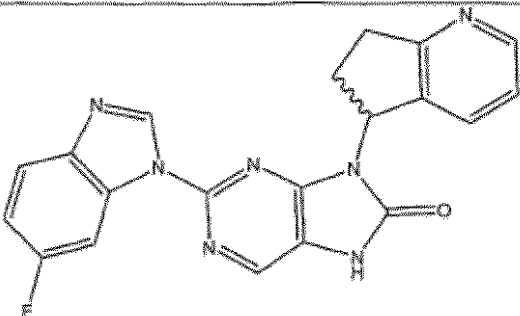
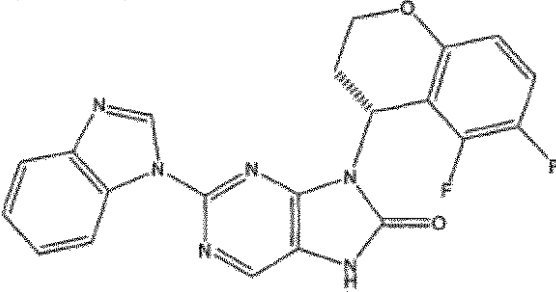
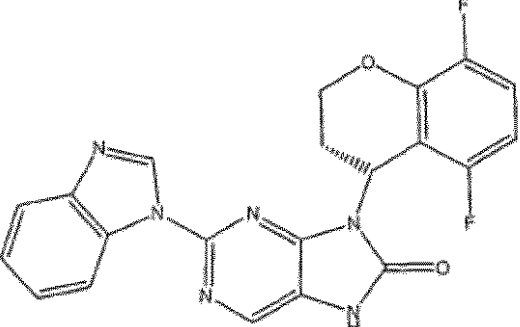
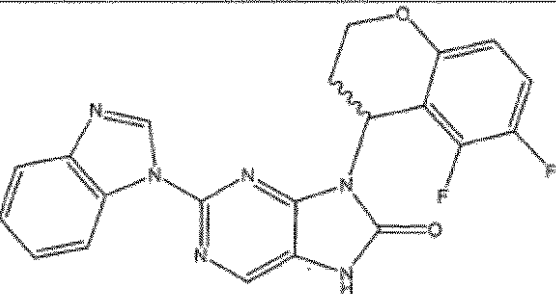
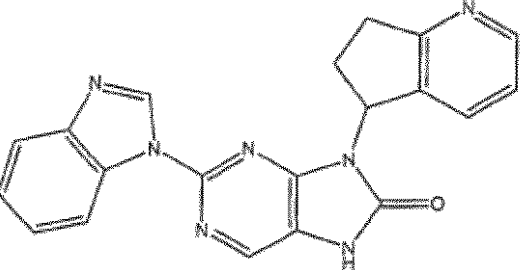
	155	
	156	
	157	
	158	
	159	

10

20

30

40

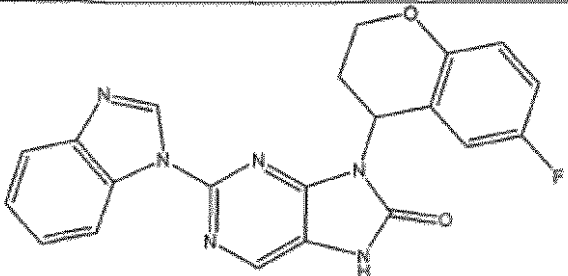
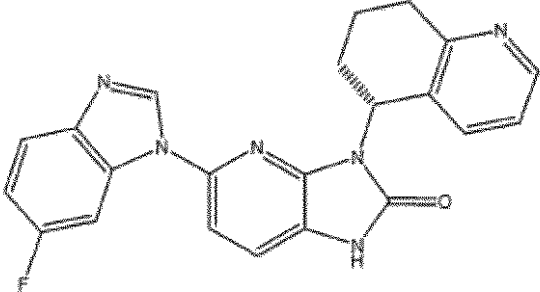
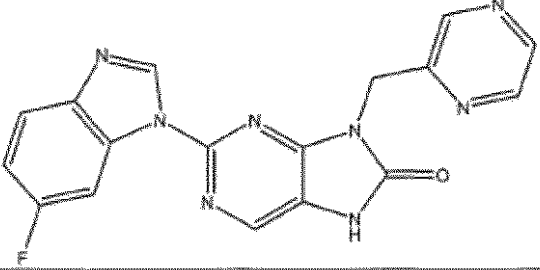
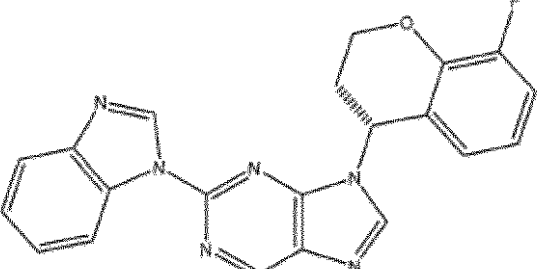
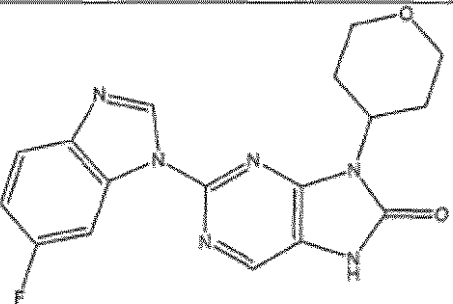
	160	
	161	
	162	
	163	
	164	

10

20

30

40

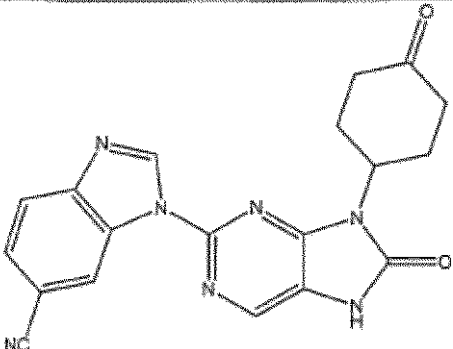
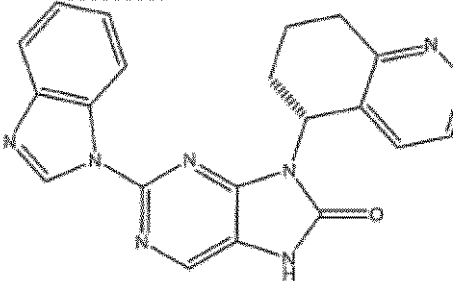
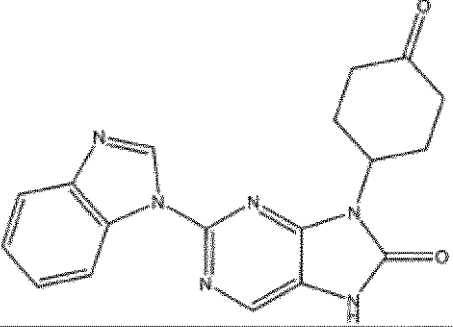
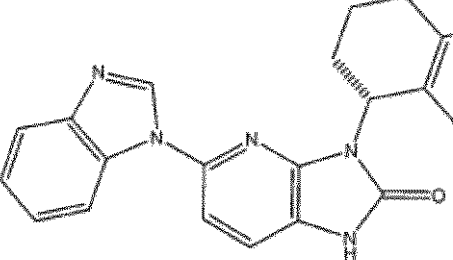
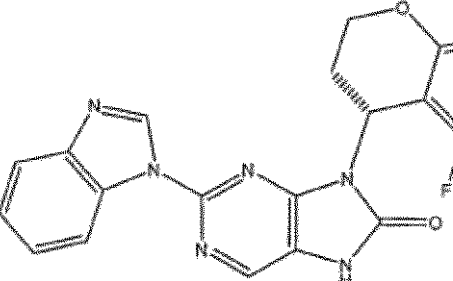
	165	
	166	
	167	
	168	
	169	

10

20

30

40

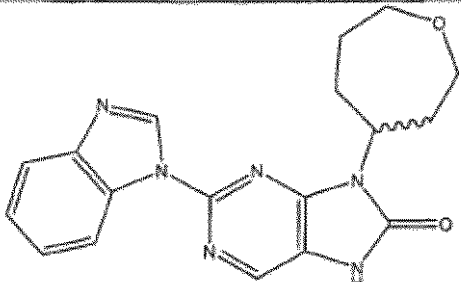
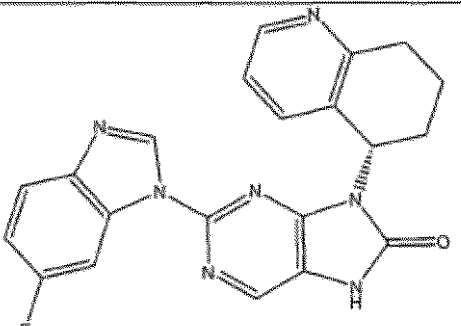
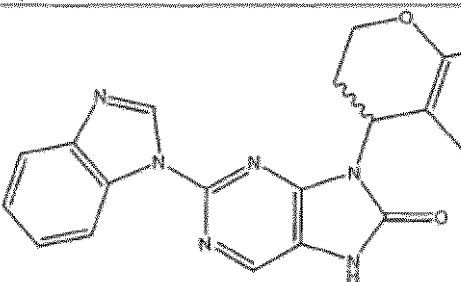
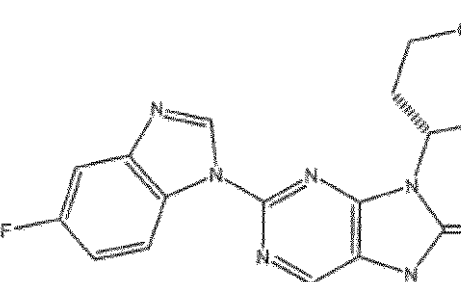
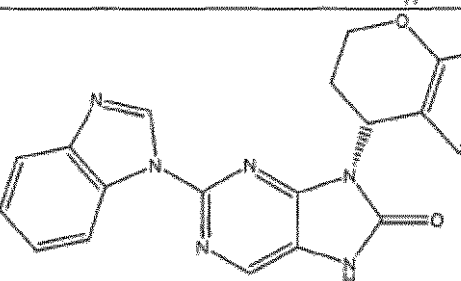
	170	
	171	
	172	
	173	
	174	

10

20

30

40

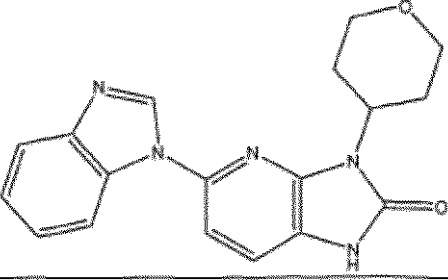
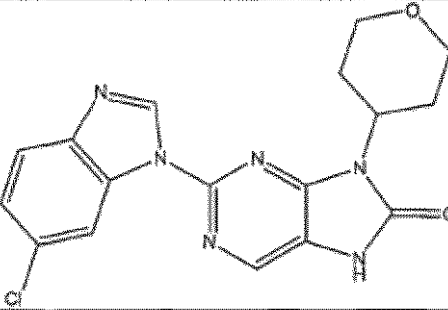
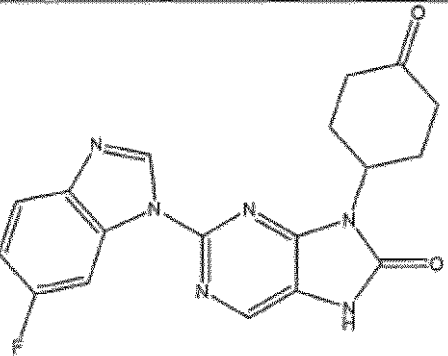
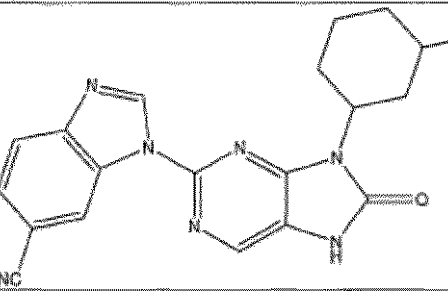
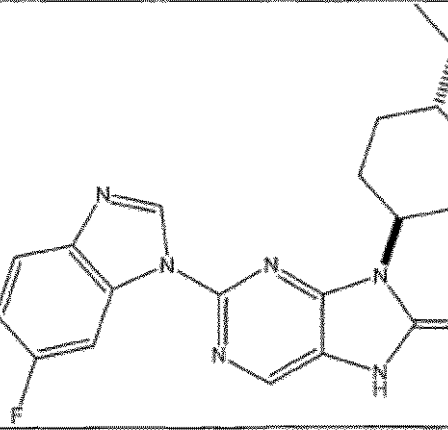
	175	
	176	
	177	
	178	
	179	

10

20

30

40

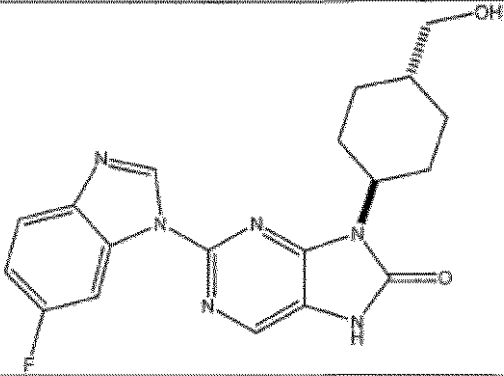
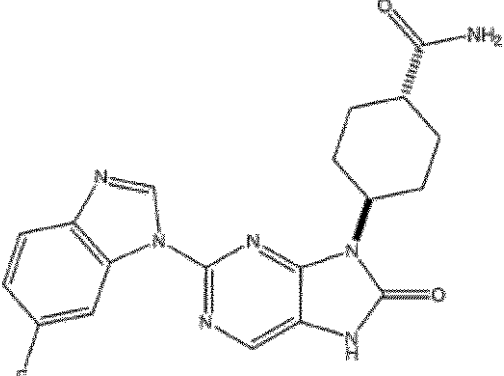
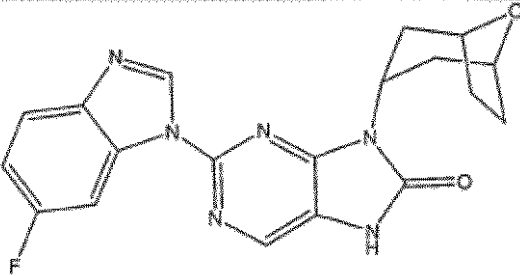
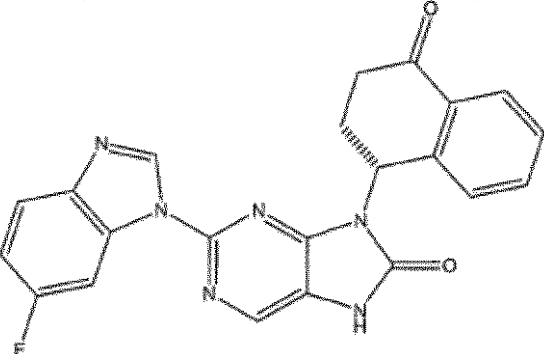
180		
407		
411		
412		
414		

10

20

30

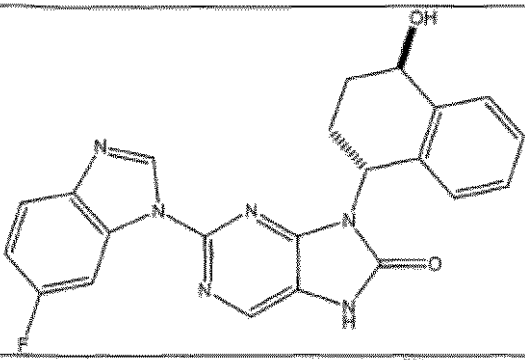
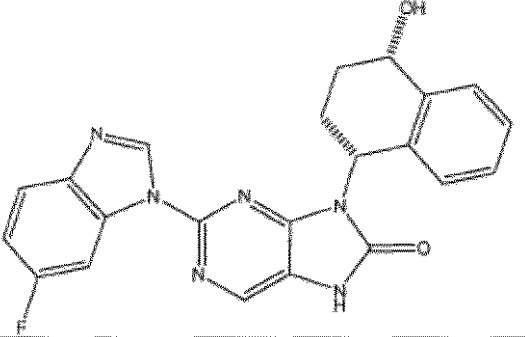
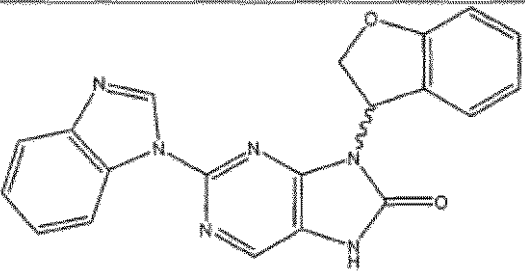
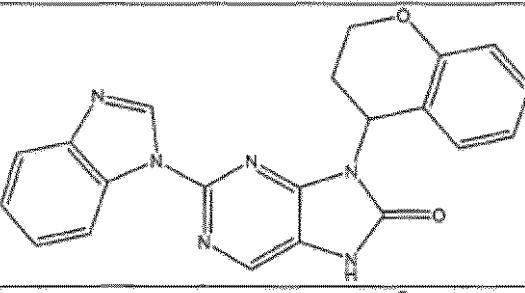
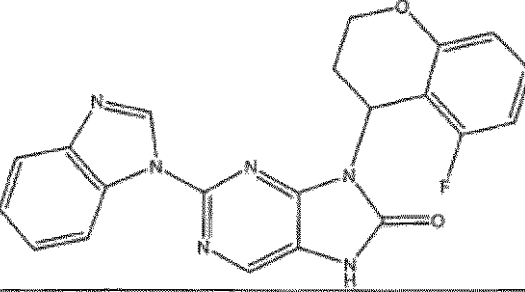
40

	417	
	418	
	420	
	426	

10

20

30

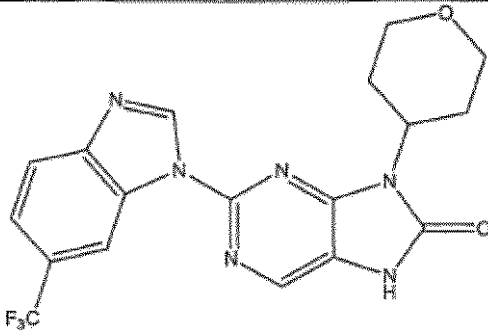
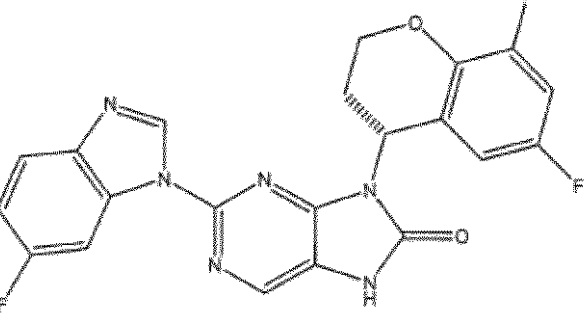
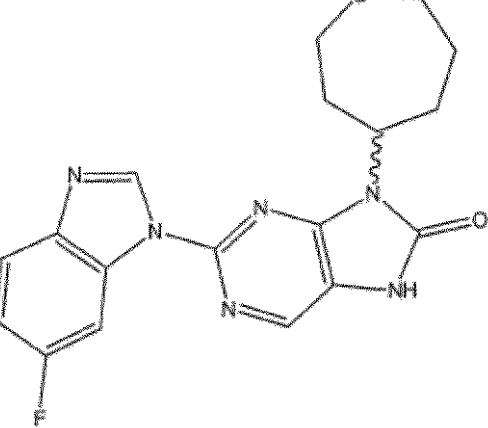
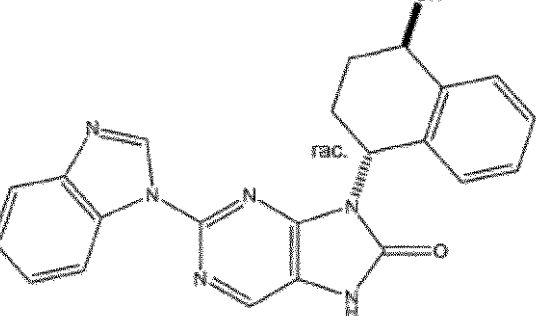
	425	
	427	
実施例 3 6	181	
	182	
	183	

10

20

30

40

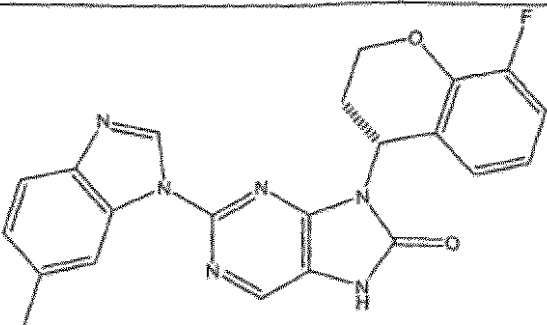
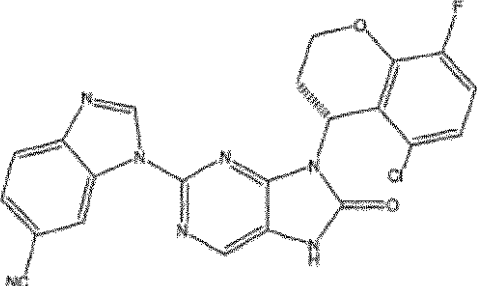
	406	 <chem>Cc1ccc(cc1)c2nc3cc4c(nc3n2)C(=O)N[C@@H]4C5CCOCC5</chem>
	428	 <chem>Fc1ccc(cc1)c2nc3cc4c(nc3n2)C(=O)N[C@@H]4C5CCOC5c6cc(F)cc(F)c6</chem>
	429	 <chem>Fc1ccc(cc1)c2nc3cc4c(nc3n2)C(=O)N[C@@H]4C5CC6CCOCC6C5</chem>
	430	 <chem>O[C@H](Cc1ccccc1)N[C@@H]2c3cc4c(nc3n2)c5ccccc5</chem>

10

20

30

40

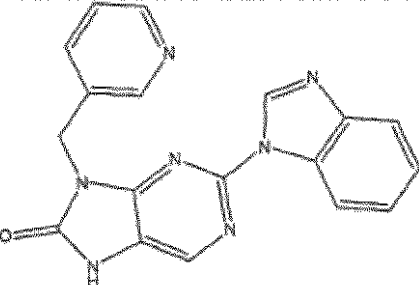
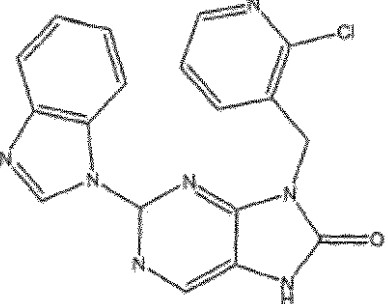
	431	
	432	

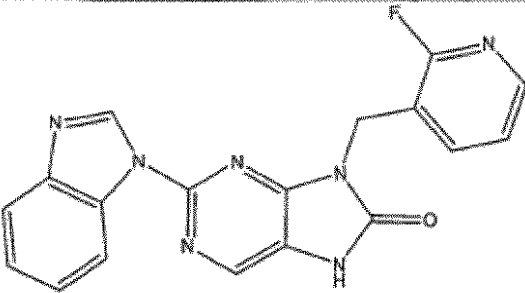
10

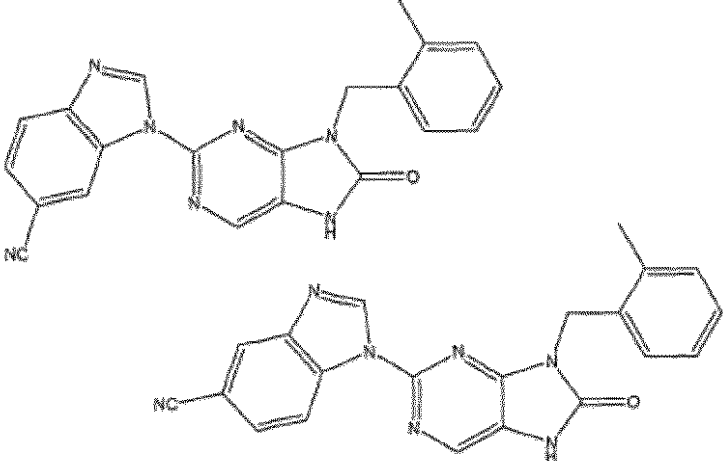
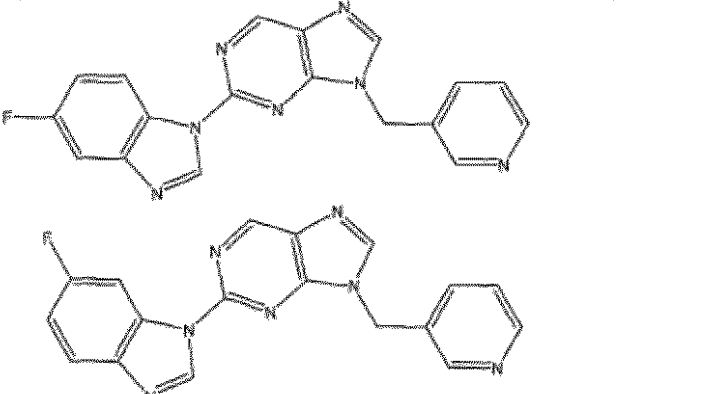
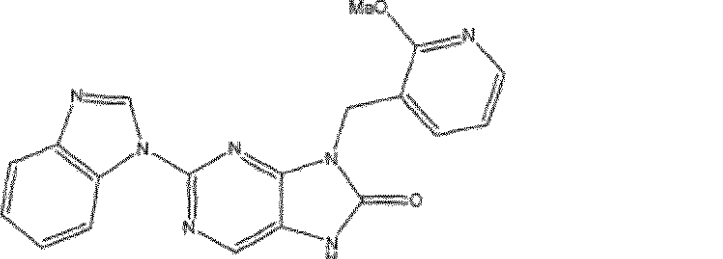
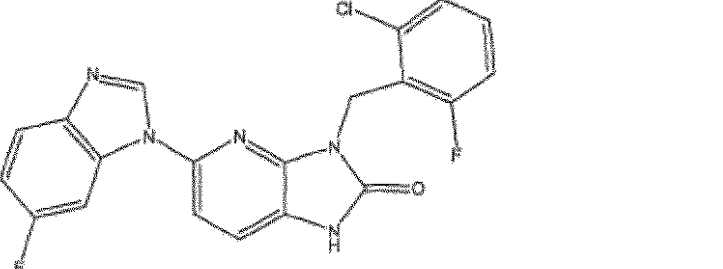
20

30

40

合成実施例	参照No.	表 2
	201	
	202	

	203	
--	-----	--

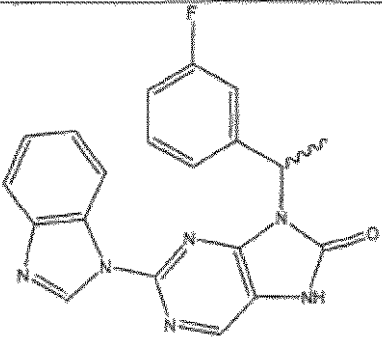
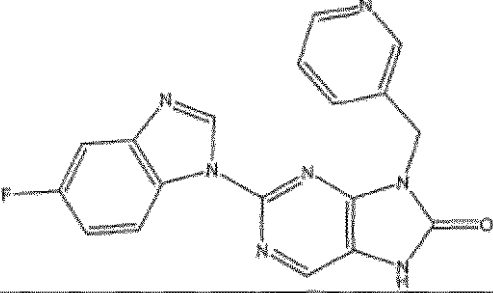
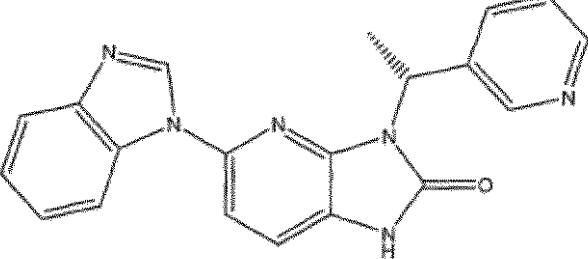
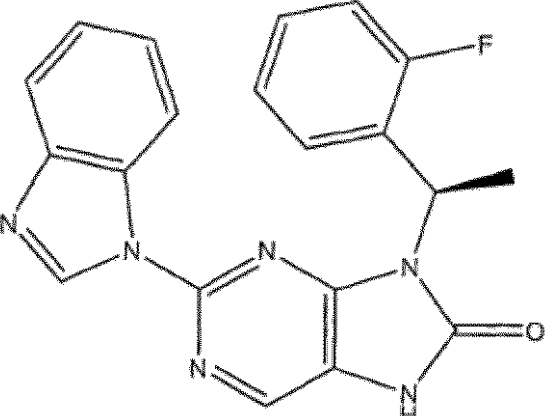
	204	
	205	
	206	
	207	

10

20

30

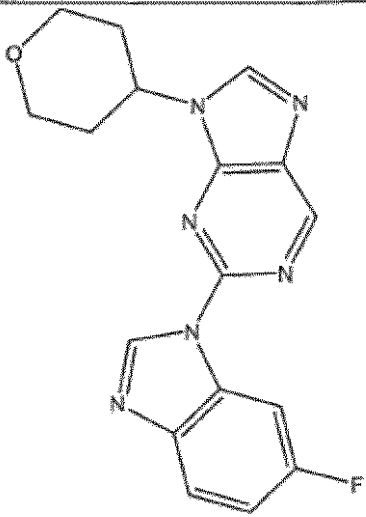
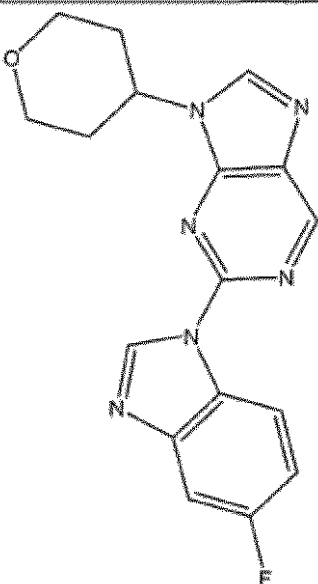
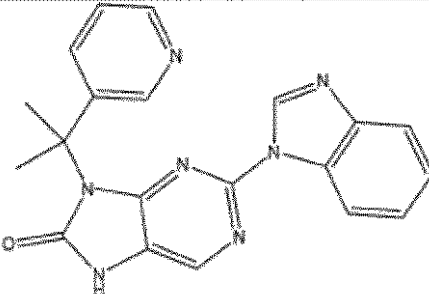
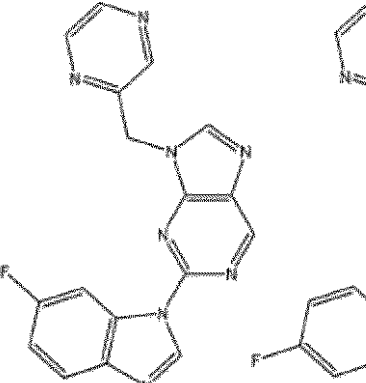
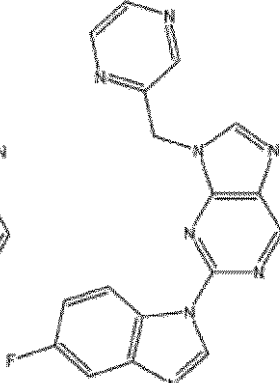
40

	208	
	209	
	210	
	211	

10

20

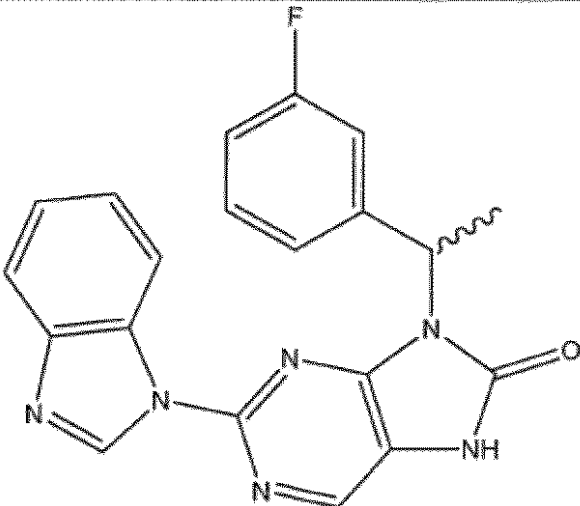
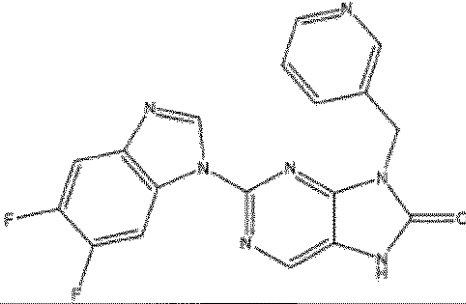
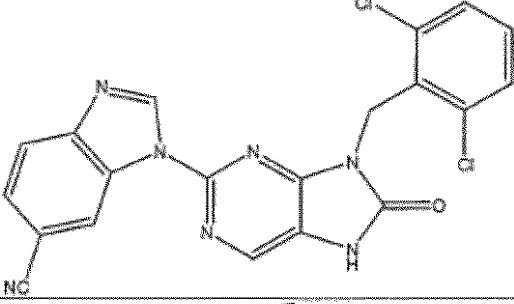
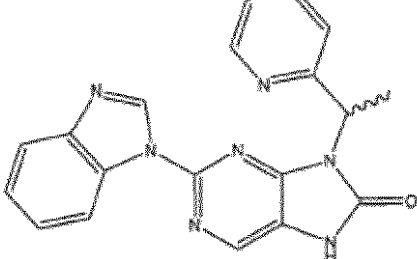
30

	212	 
	213	
	214	 

10

20

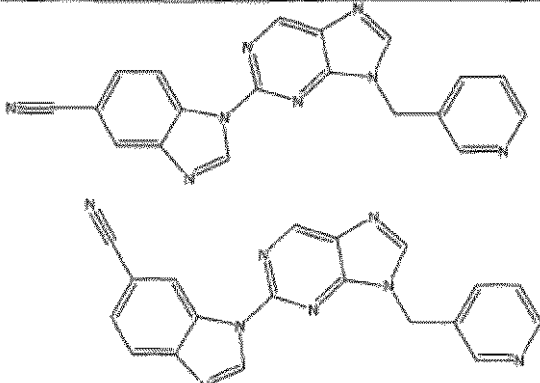
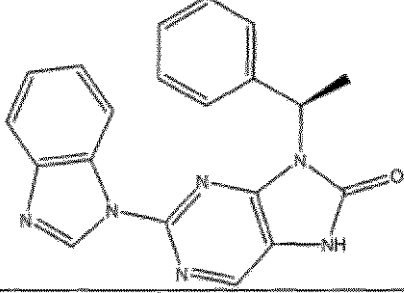
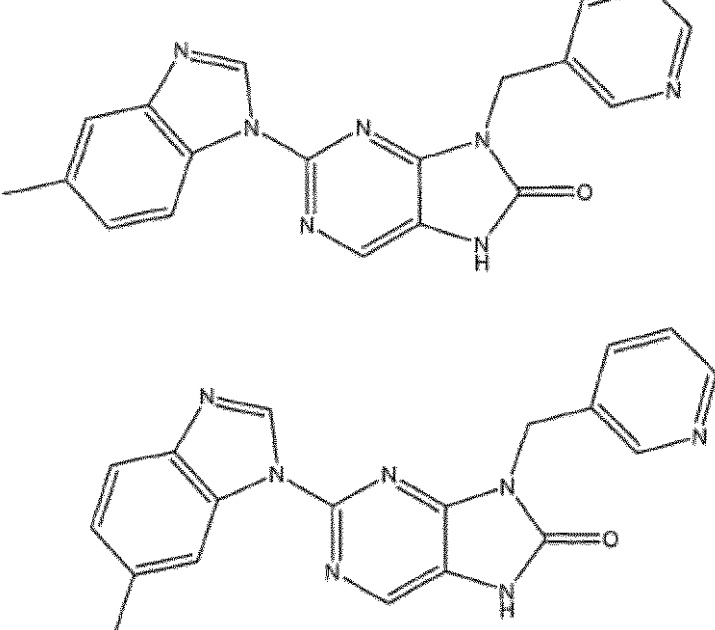
30

	215	
	216	
	217	
	218	

10

20

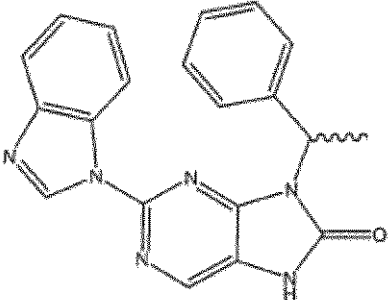
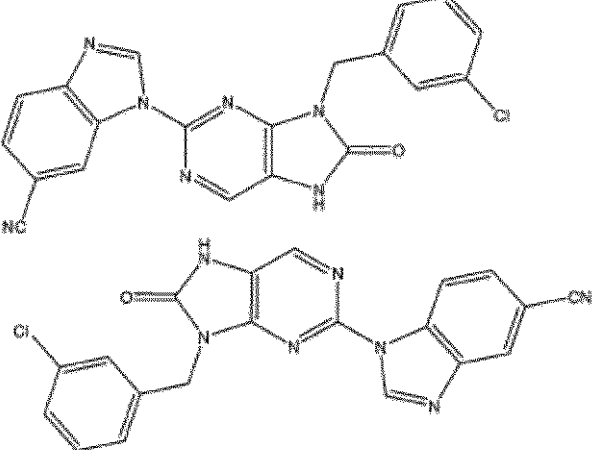
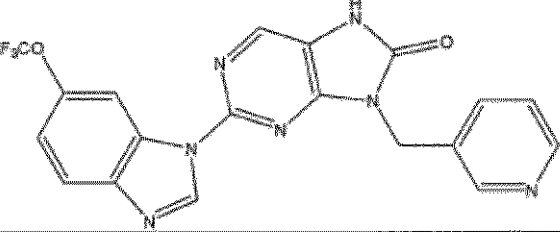
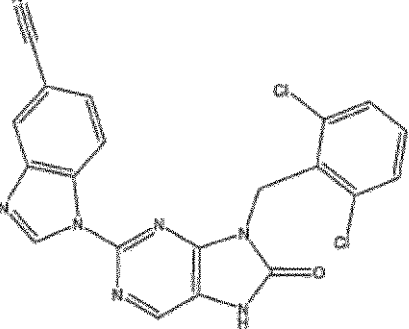
30

	219	
	220	
	221	

10

20

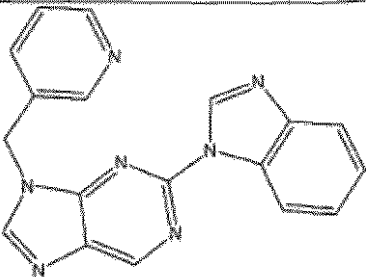
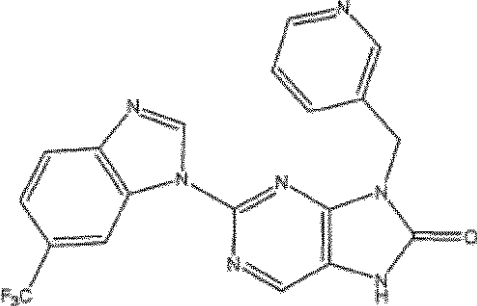
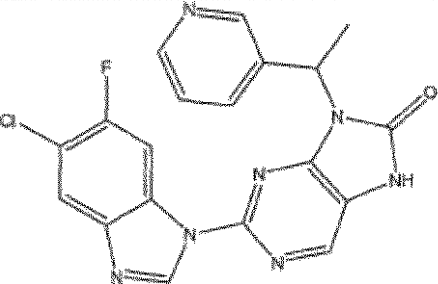
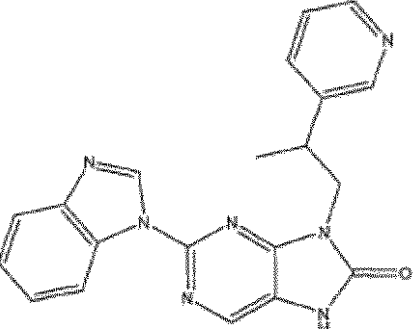
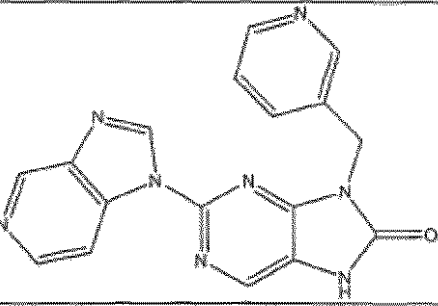
30

	222	
	223	
	224	
	225	

10

20

30

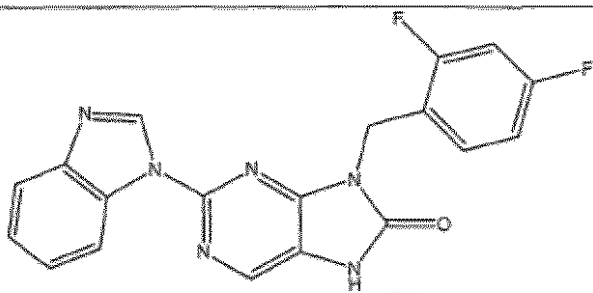
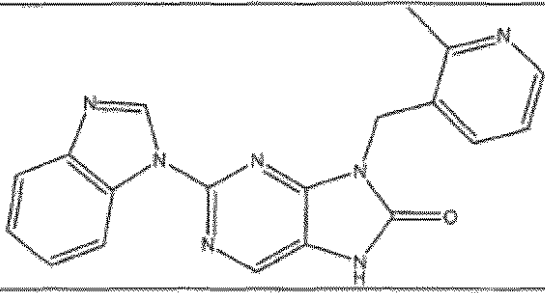
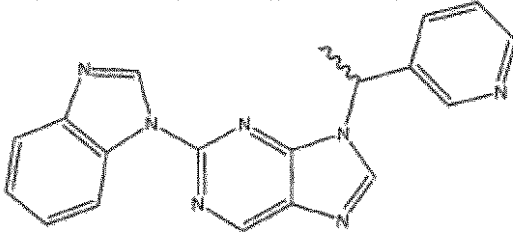
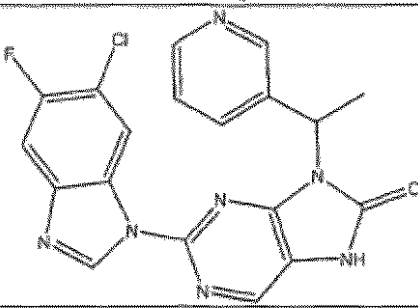
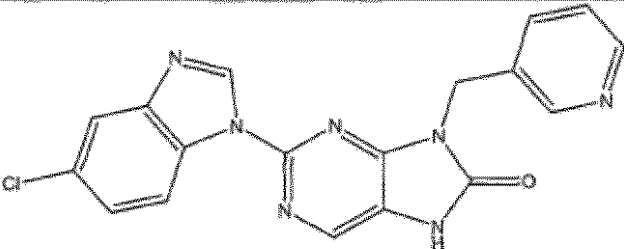
	226	
	227	
	228	
	229	
	230	

10

20

30

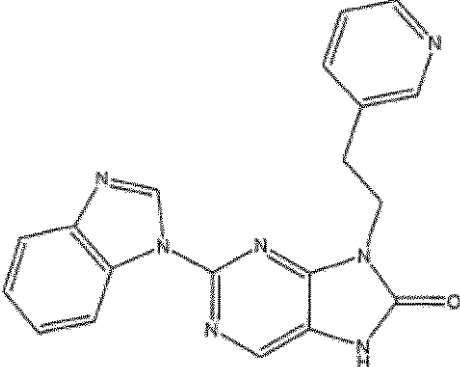
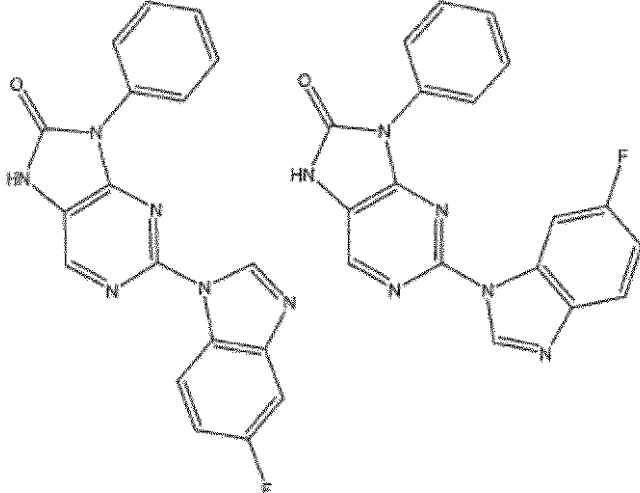
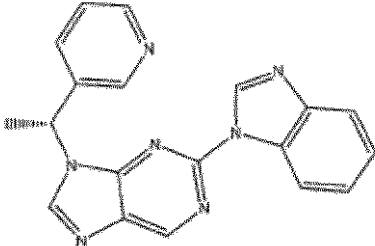
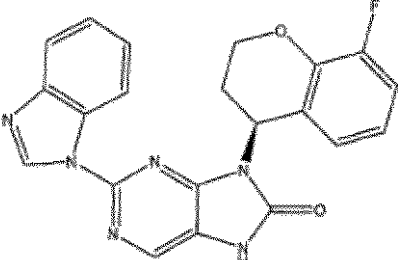
40

	231	
	232	
	233	
	234	
	235	

10

20

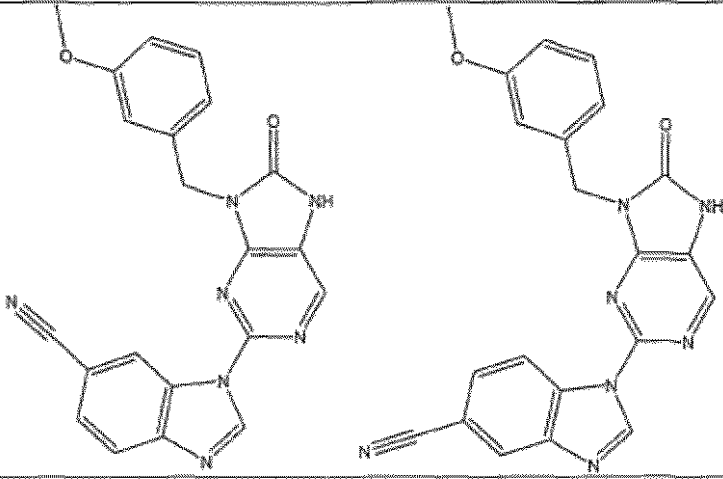
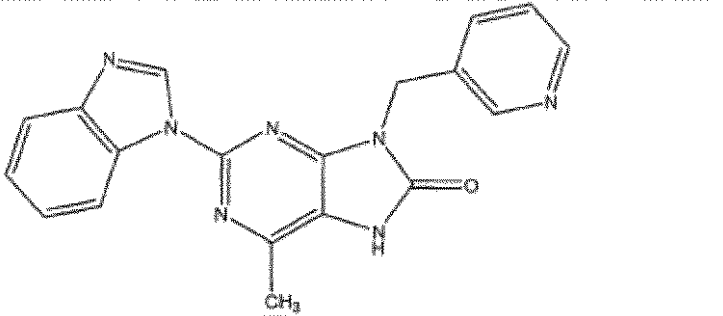
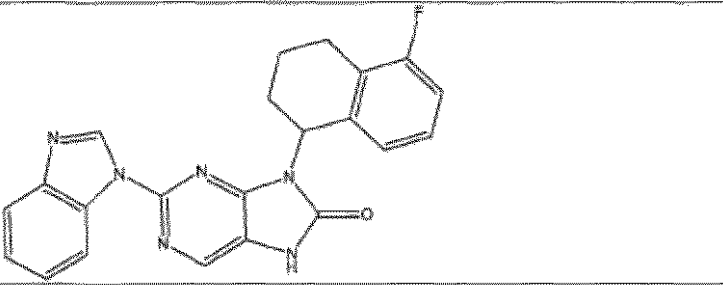
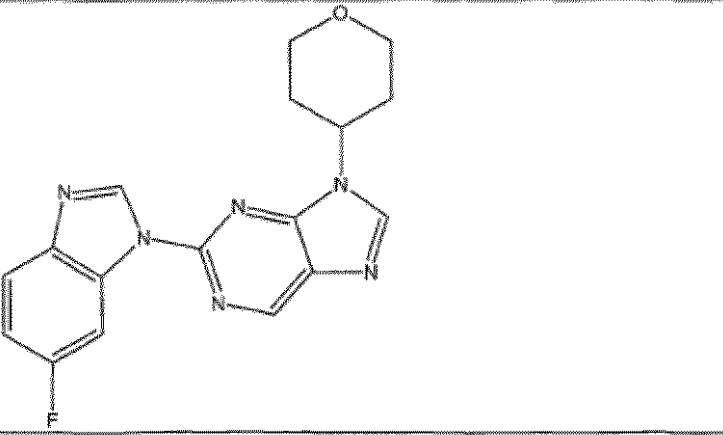
30

	236	
	237	
	238	
	239	

10

20

30

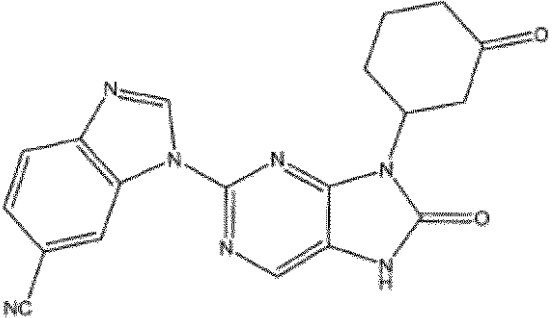
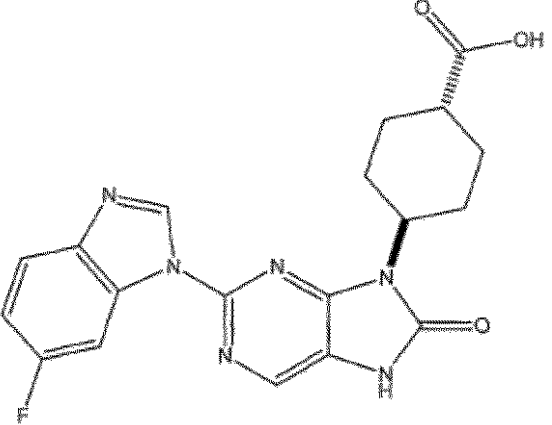
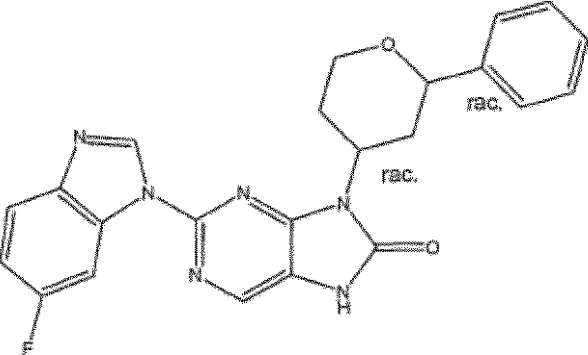
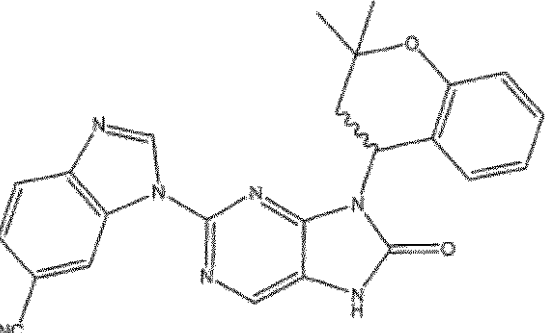
	240	
	241	
	242	
	403	

10

20

30

40

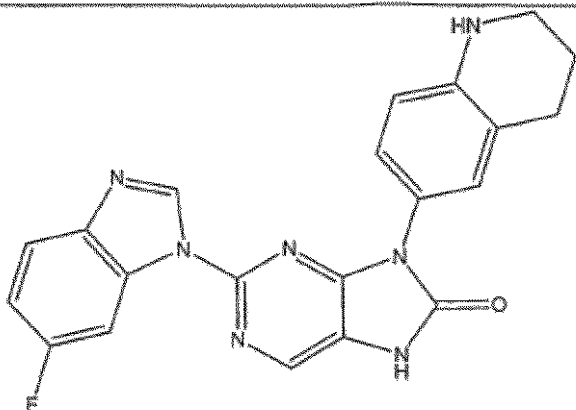
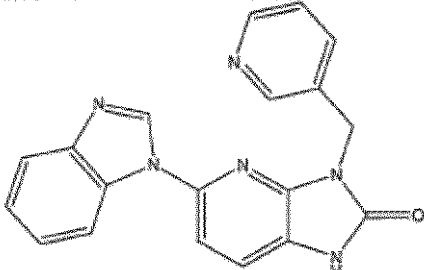
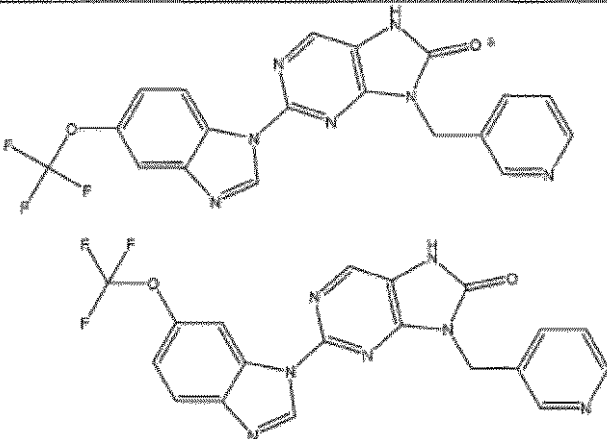
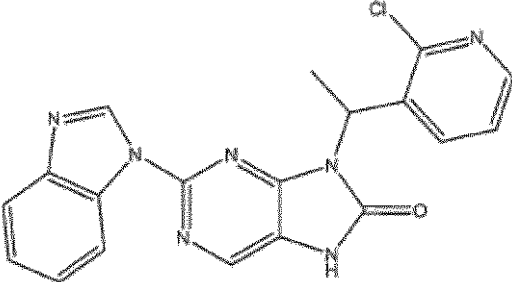
	413	
	416	
	421	
	422	

10

20

30

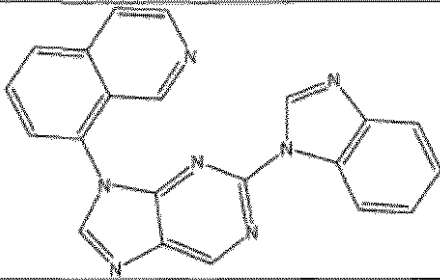
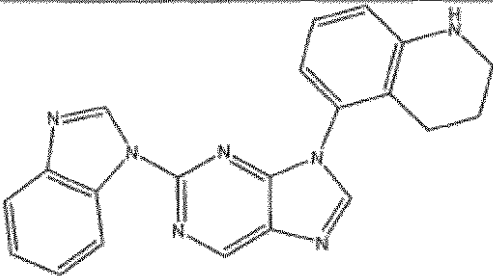
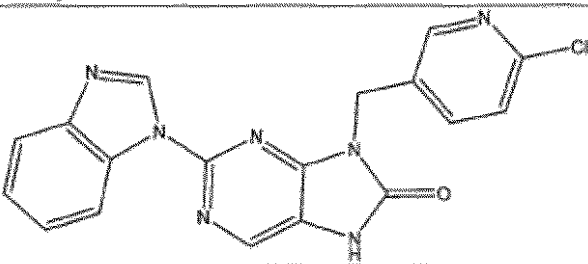
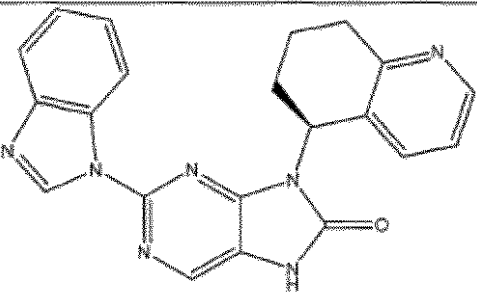
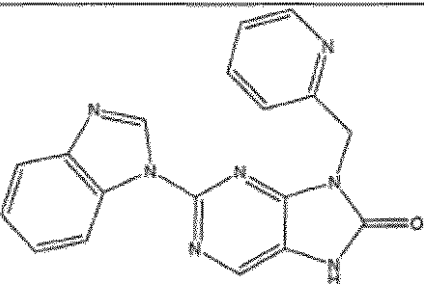
40

	423	
実施例 1 9	243	
実施例 1 7	244	
	245	

10

20

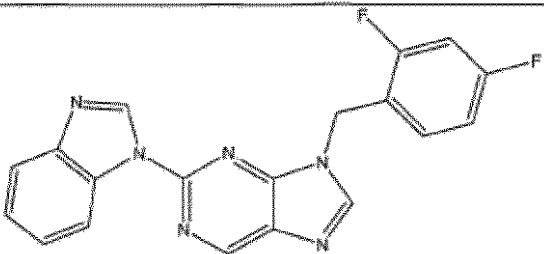
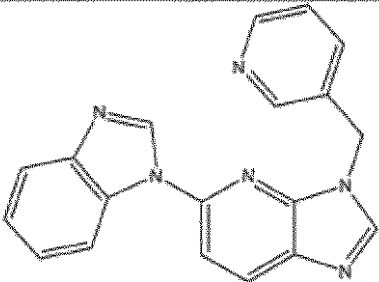
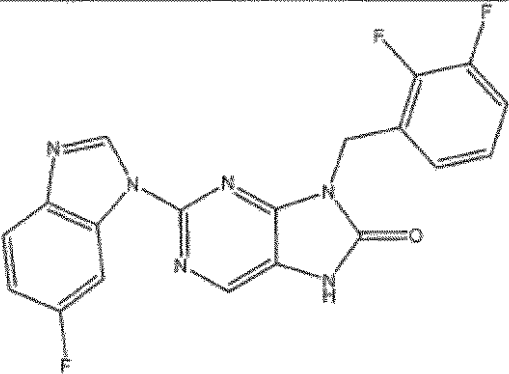
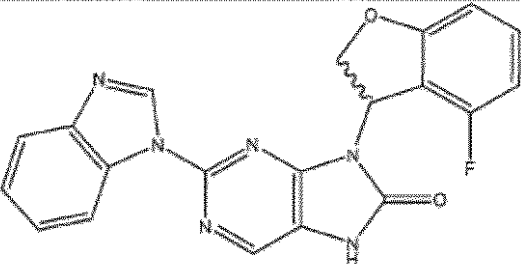
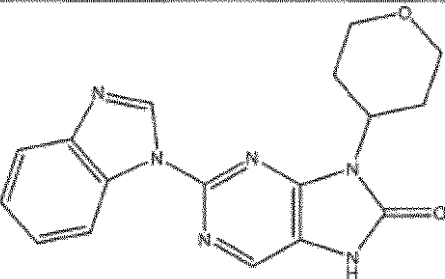
30

	246	
	247	
	248	
	249	
	250	

10

20

30

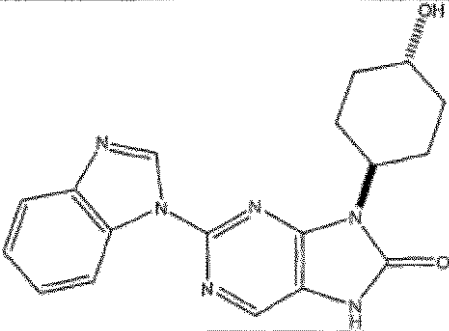
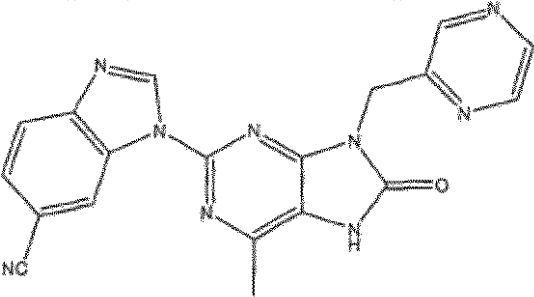
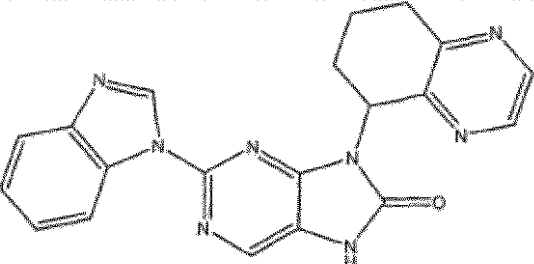
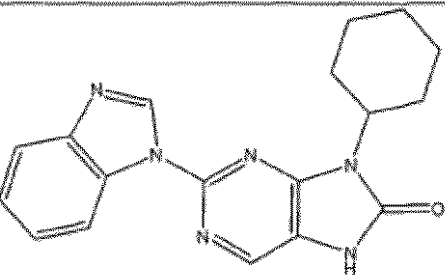
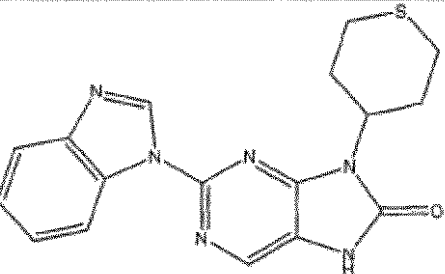
	251	
実施例 19	252	
	253	
実施例 37	254	
	255	

10

20

30

40

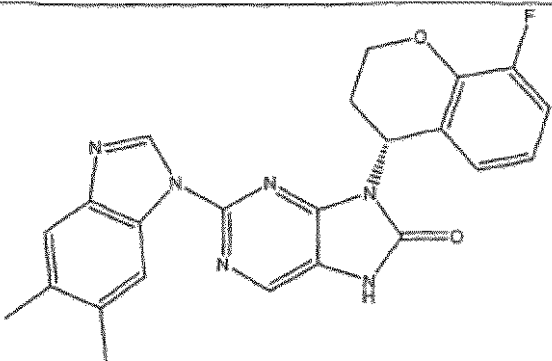
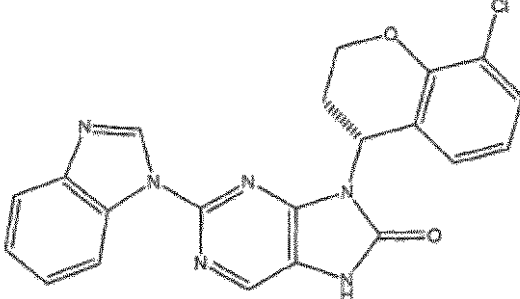
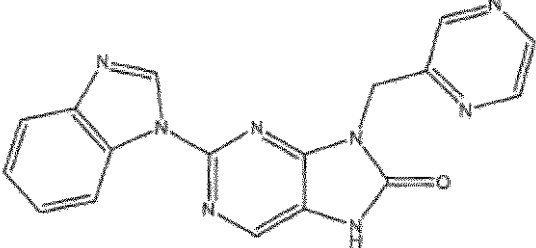
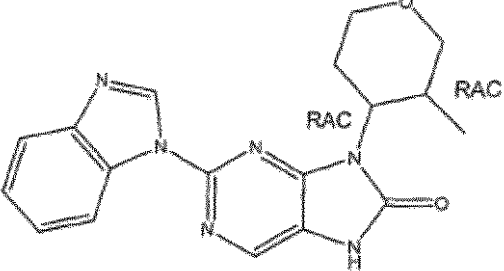
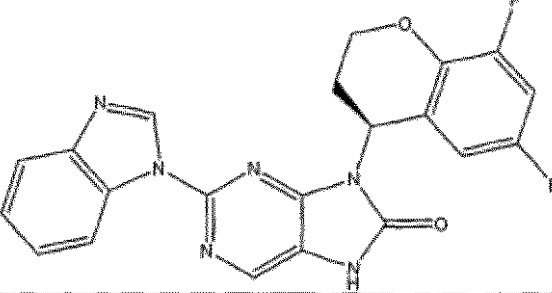
	256	
	257	
	258	
	259	
	260	

10

20

30

40

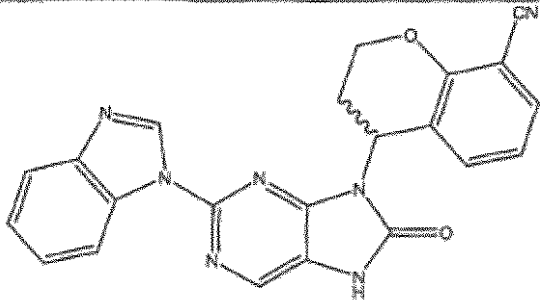
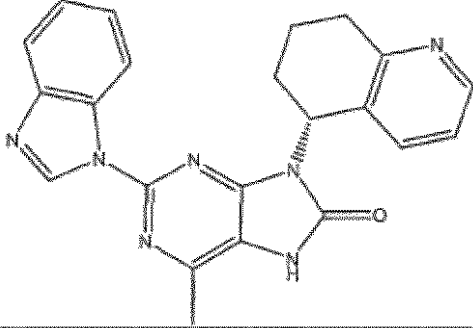
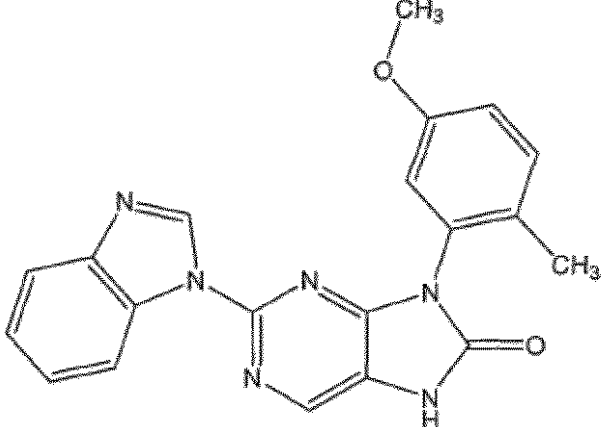
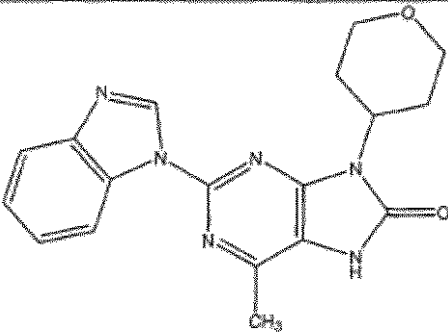
	261	
	262	
	263	
実施例 24	264	
	265	

10

20

30

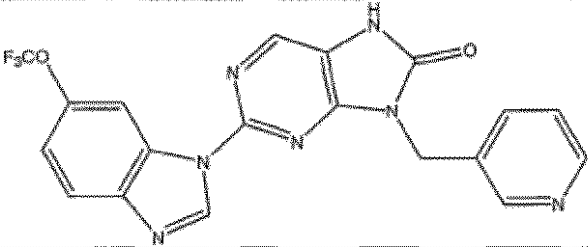
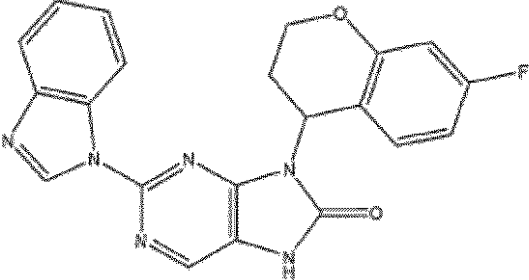
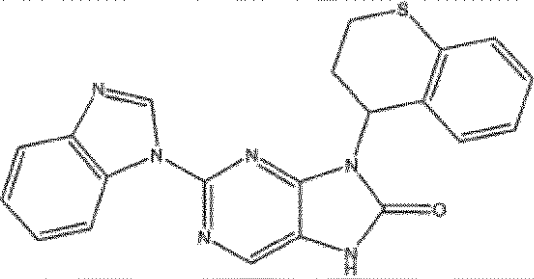
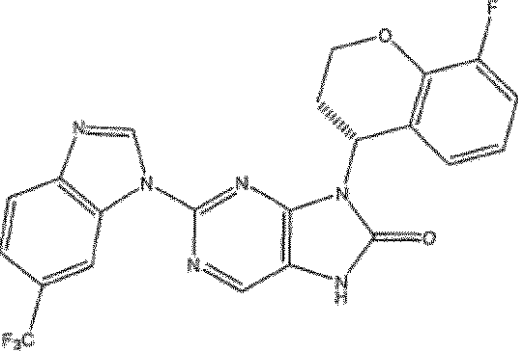
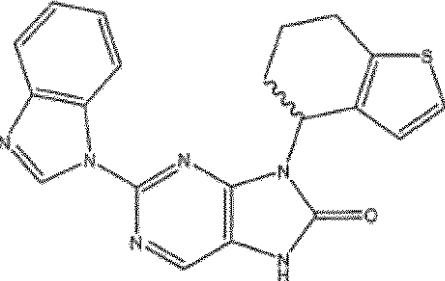
40

	266	
	267	
	268	
	269	

10

20

30

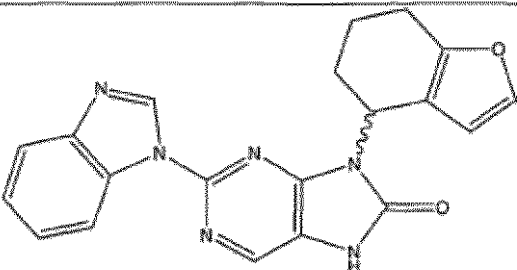
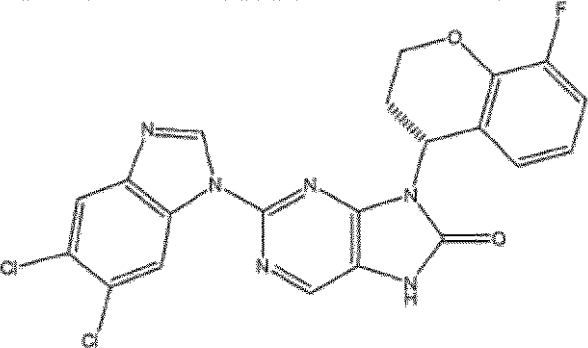
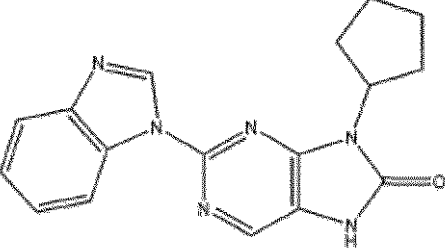
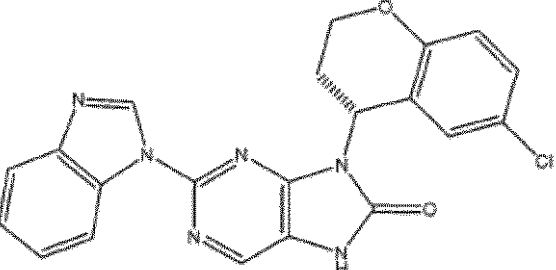
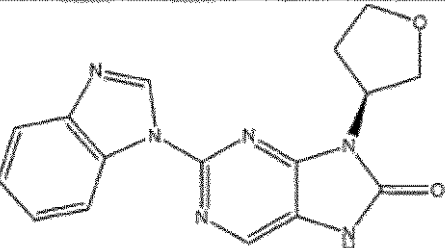
	270	
	271	
	272	
	273	
	274	

10

20

30

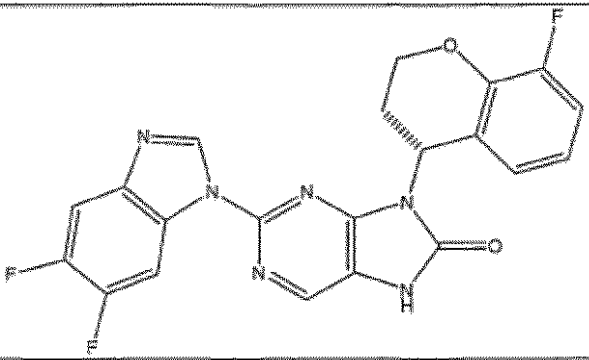
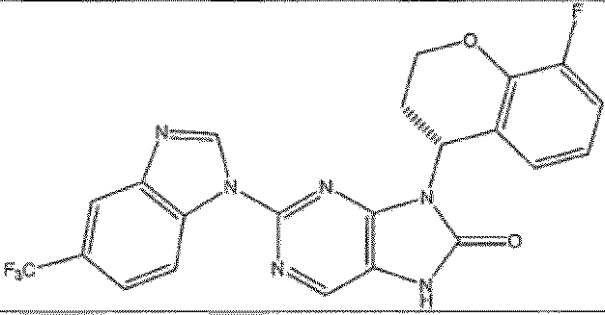
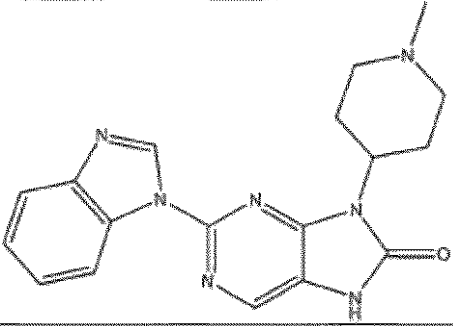
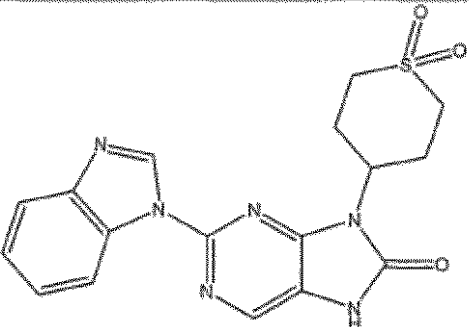
40

	275	
実施例 25	276	
	277	
	278	
	279	

10

20

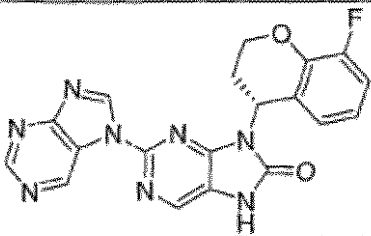
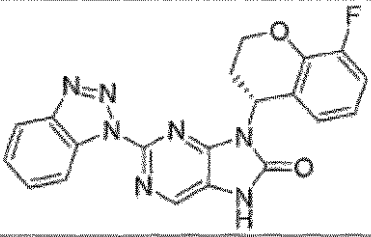
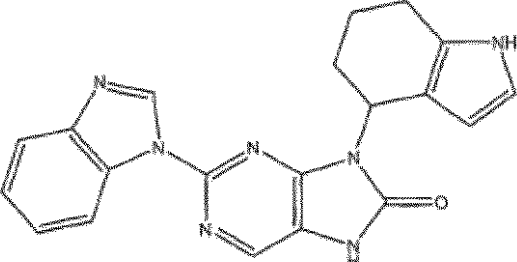
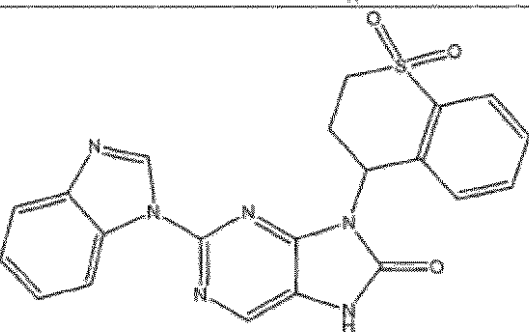
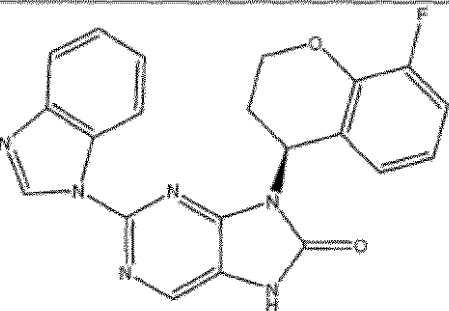
30

	280	
	281	
	282	
	283	

10

20

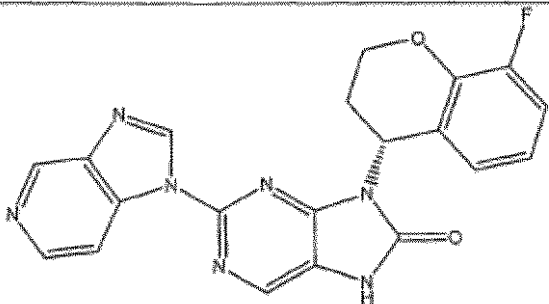
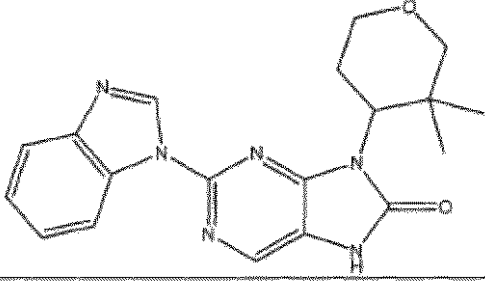
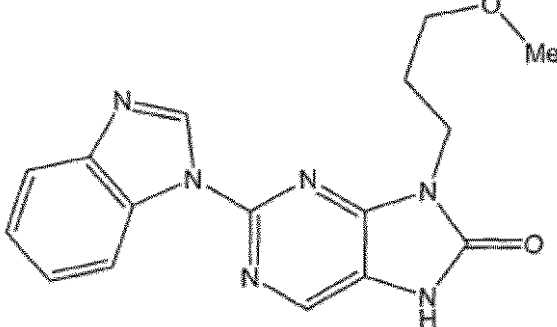
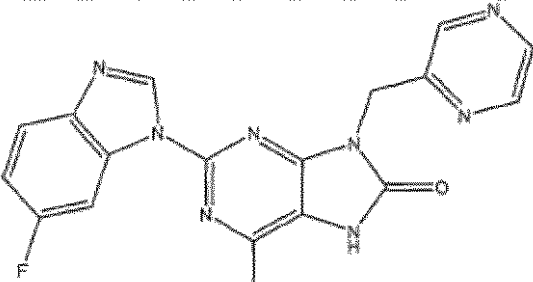
30

	400	
	401	
実施例 35	284	
	285	
	286	

10

20

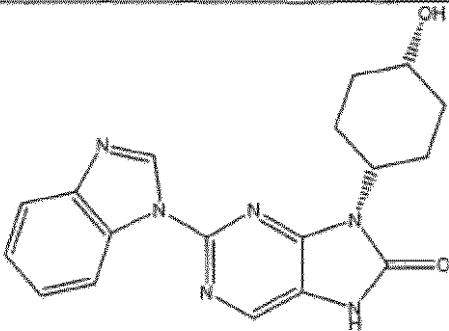
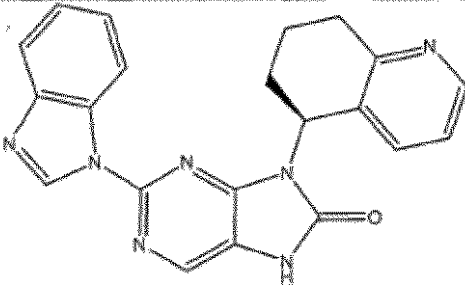
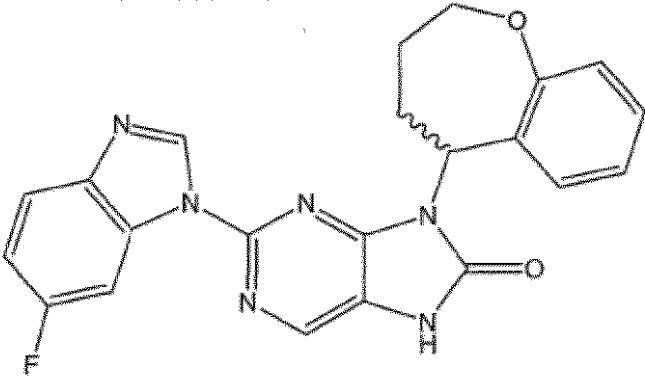
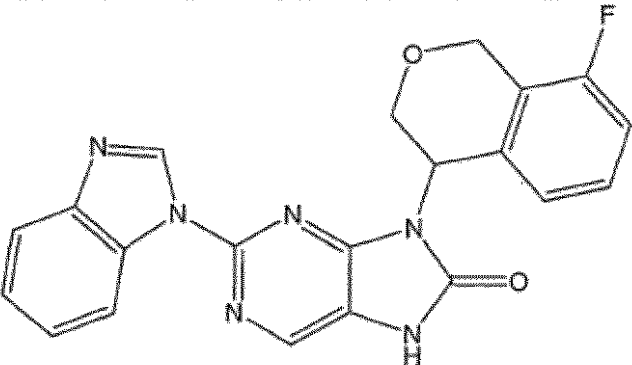
30

	287	
	288	
	289	
	290	

10

20

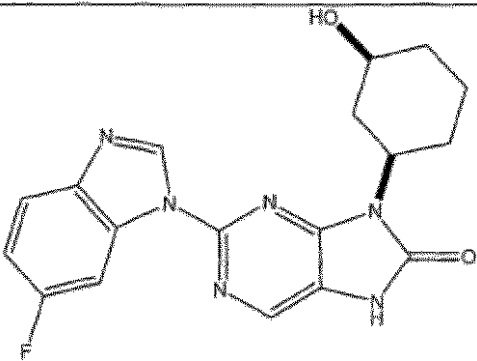
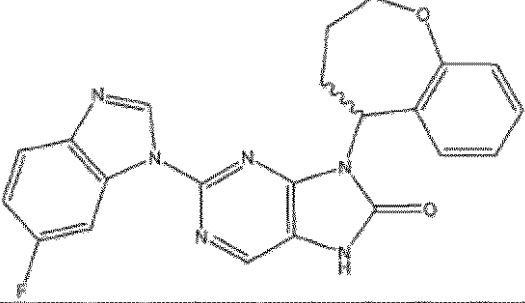
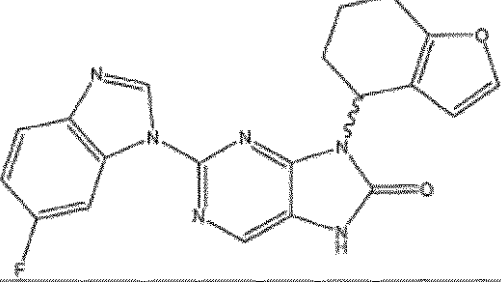
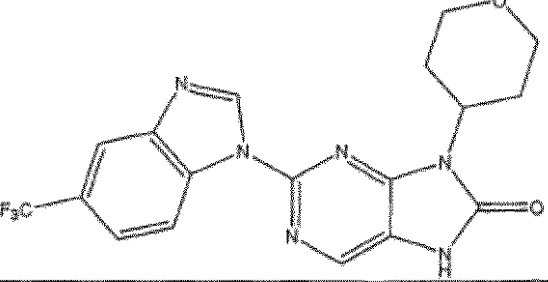
30

	291	
	292	
	293	
	294	

10

20

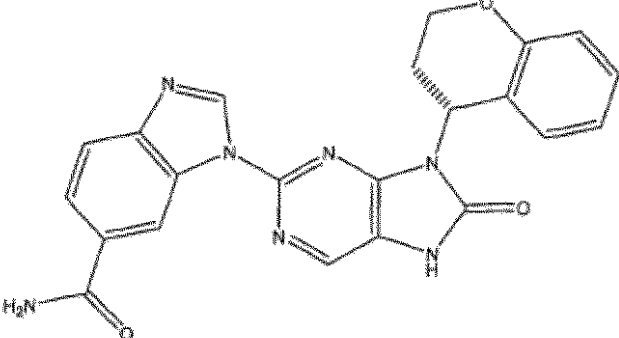
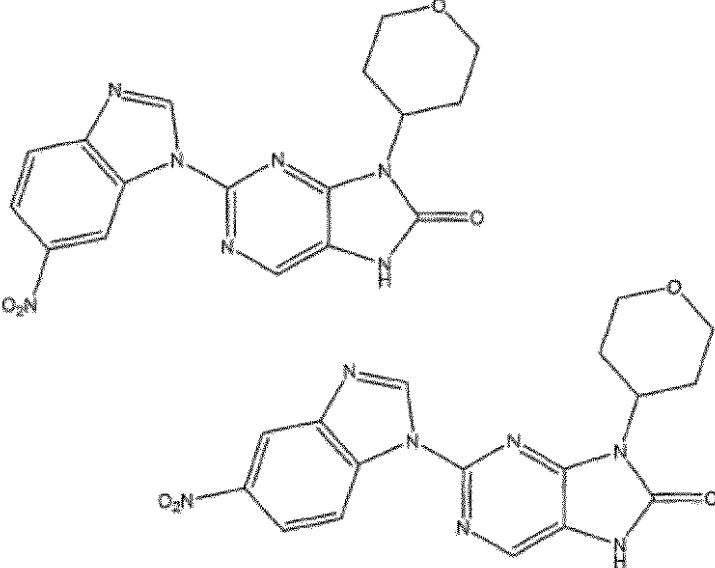
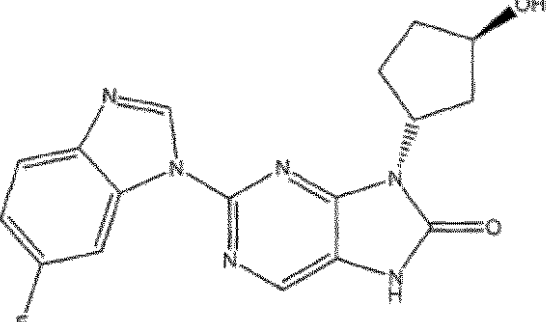
30

	432	
	433	
	434	
	435	

10

20

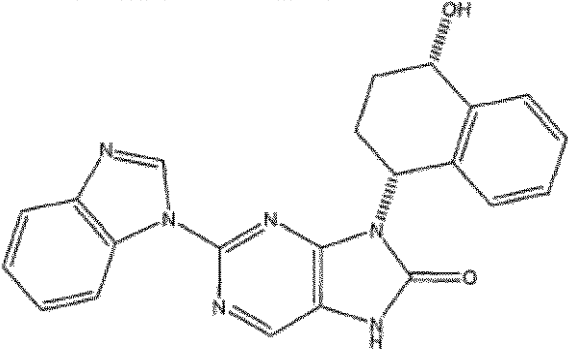
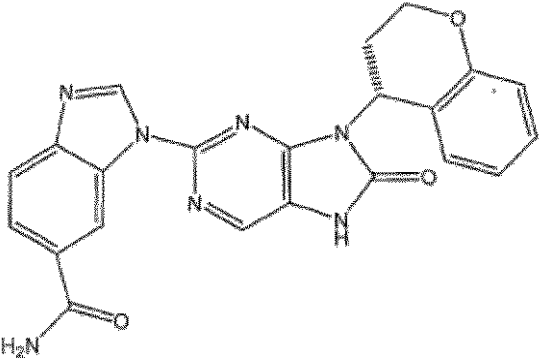
30

	436	
	437	
	438	

10

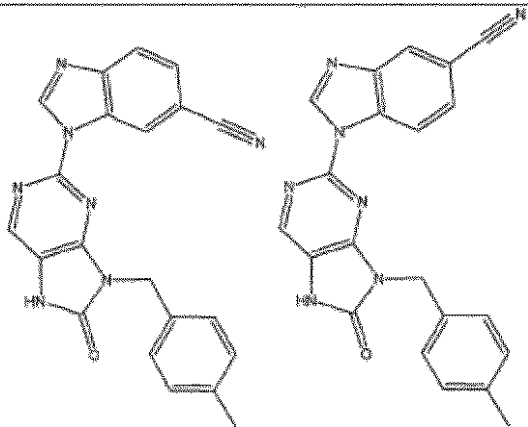
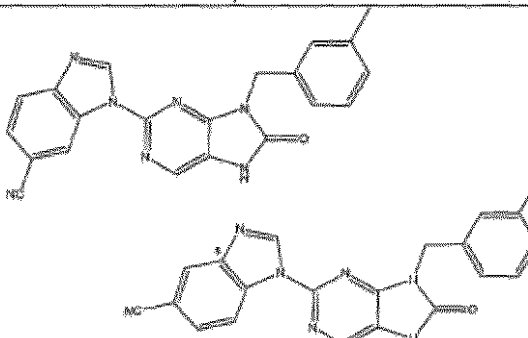
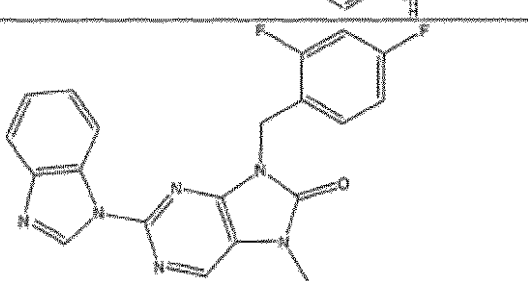
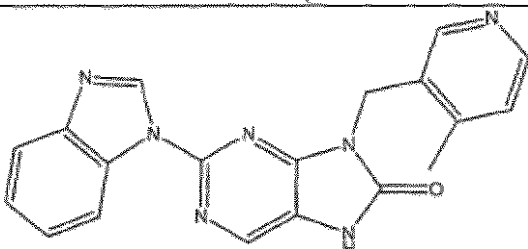
20

30

	439	
	440	

10

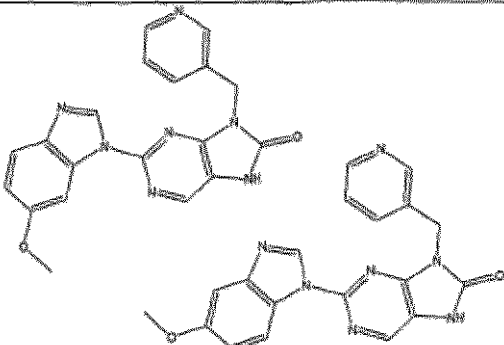
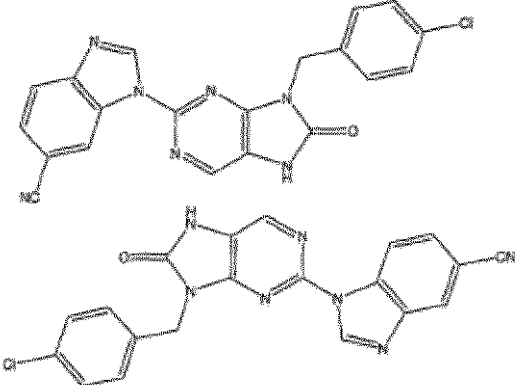
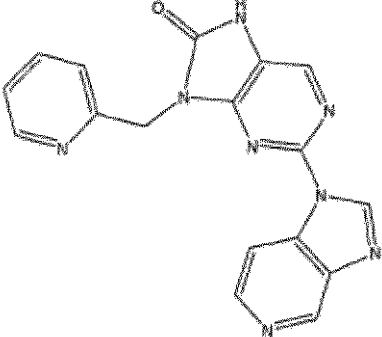
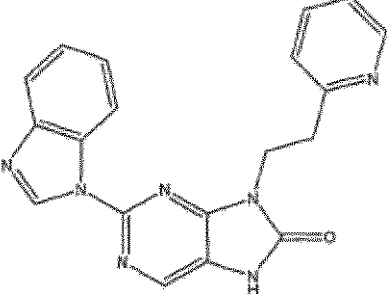
20

合成実施例	参照No.	表 3
	301	
	302	
	303	
	304	

10

20

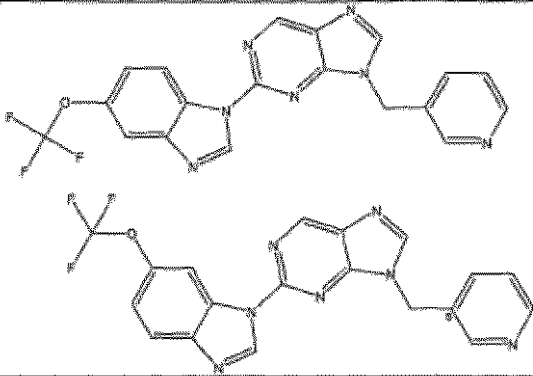
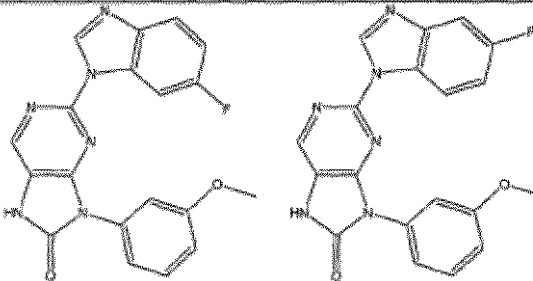
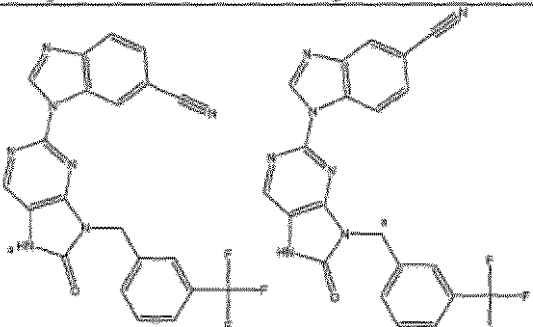
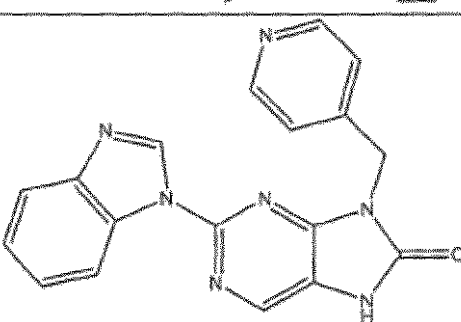
30

	305	
	306	
	307	
	308	

10

20

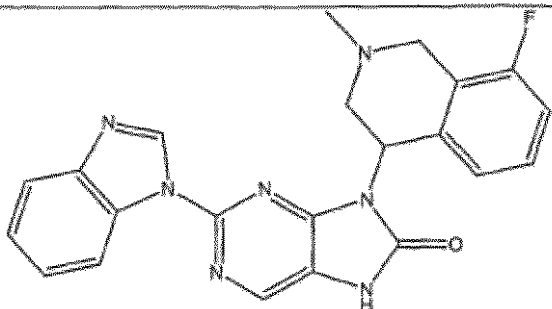
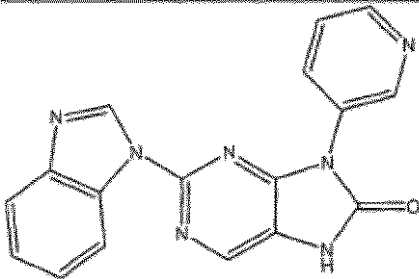
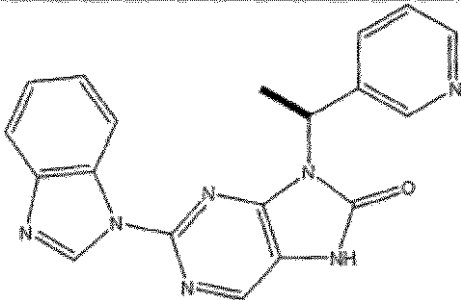
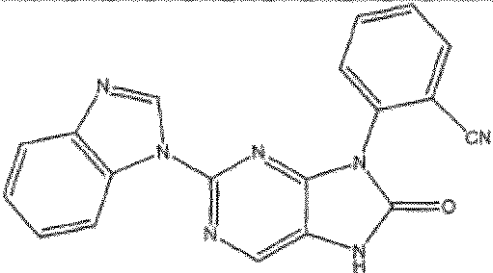
30

	309	
	310	
	311	
	312	

10

20

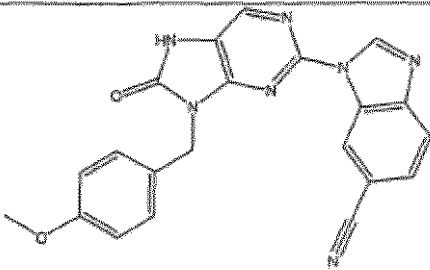
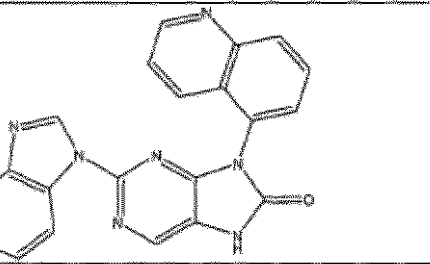
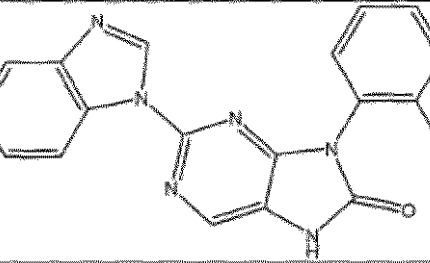
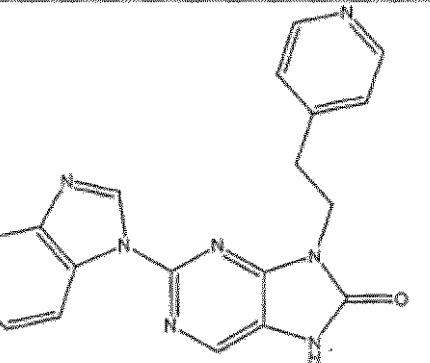
30

	313	
	314	
	315	
	316	

10

20

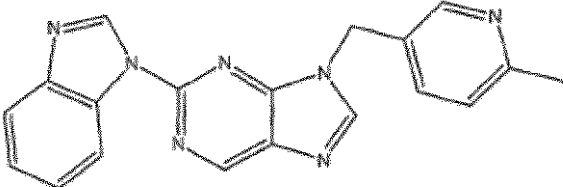
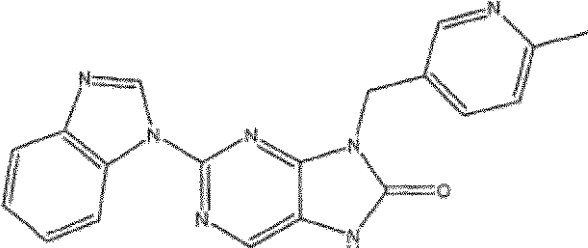
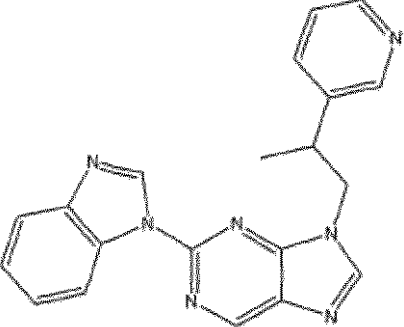
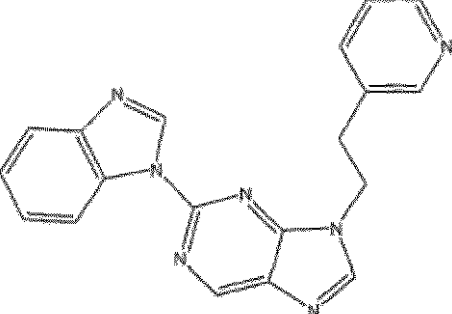
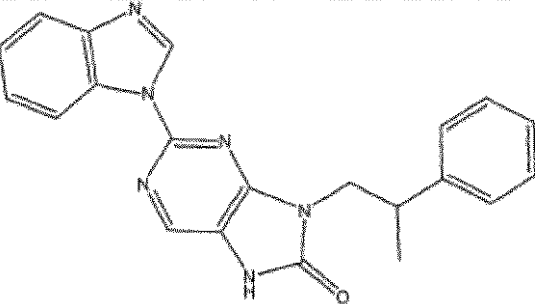
30

	317	
	318	
	320	
	321	

10

20

30

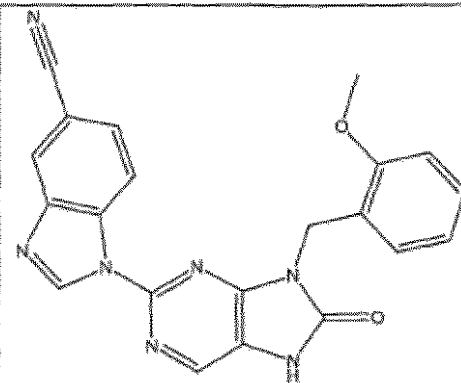
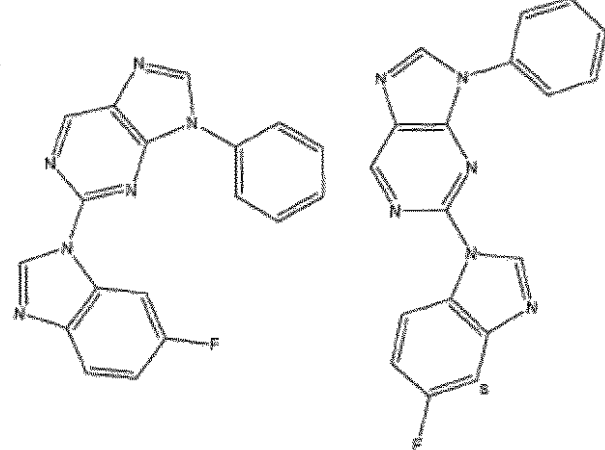
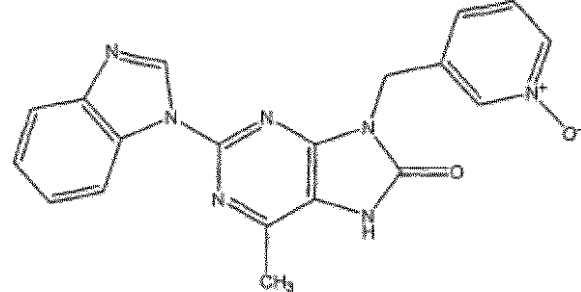
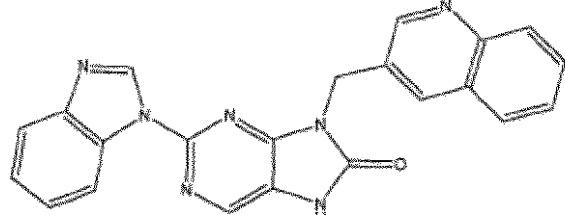
	322	
	323	
	324	
	325	
	326	

10

20

30

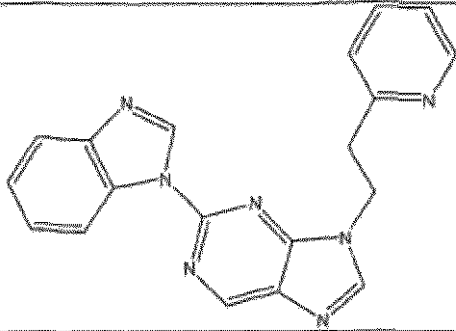
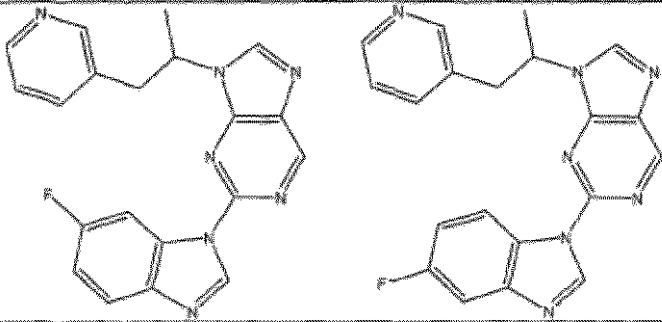
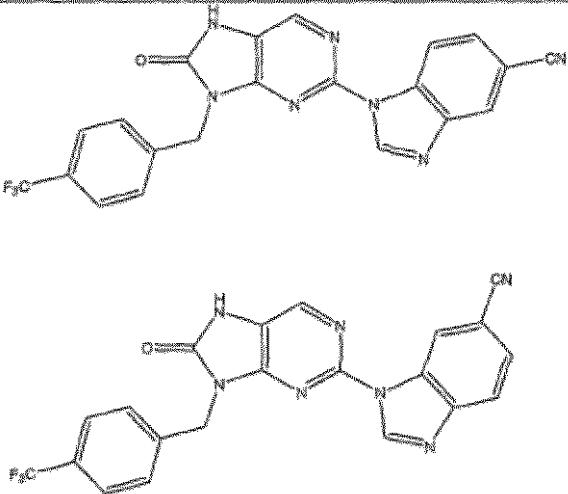
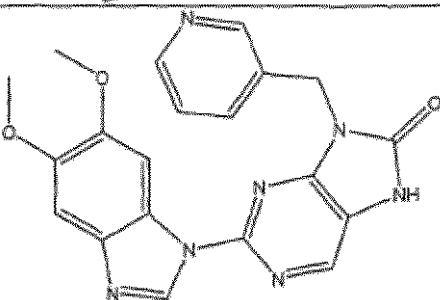
40

	327	
	328	
	329	
	330	

10

20

30

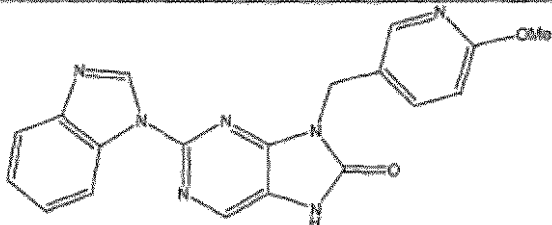
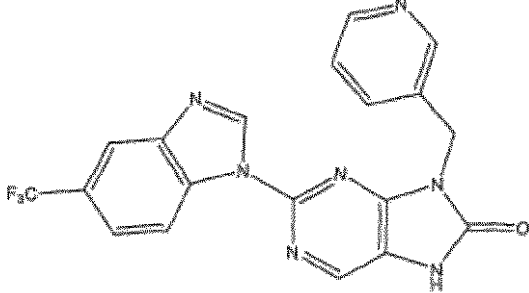
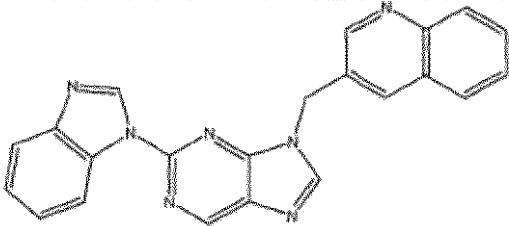
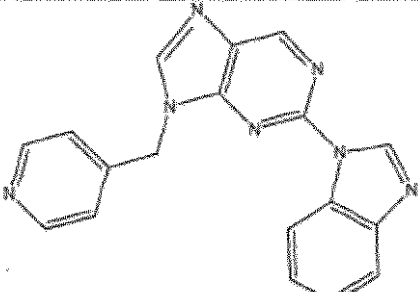
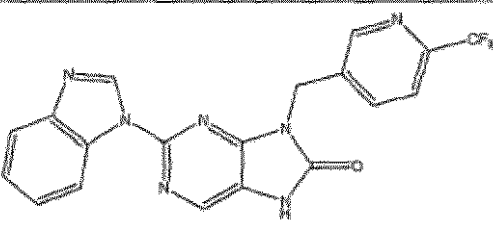
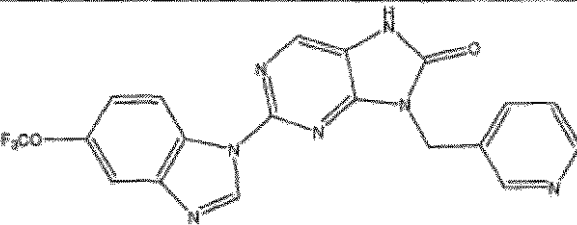
	331	
	332	
	333	
	334	

10

20

30

40

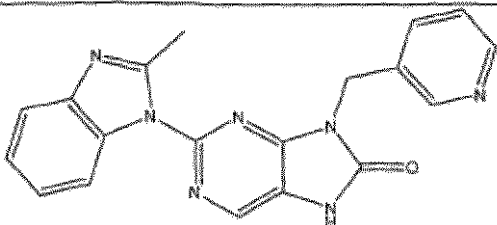
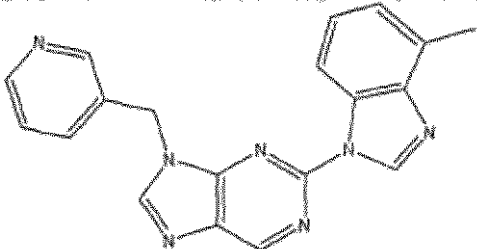
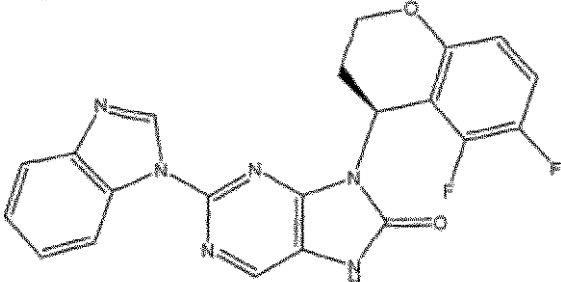
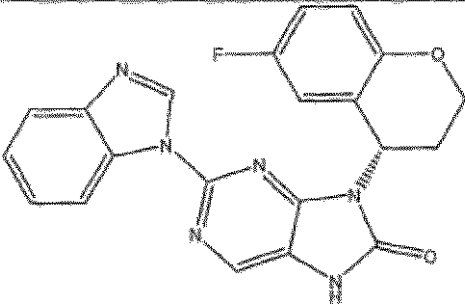
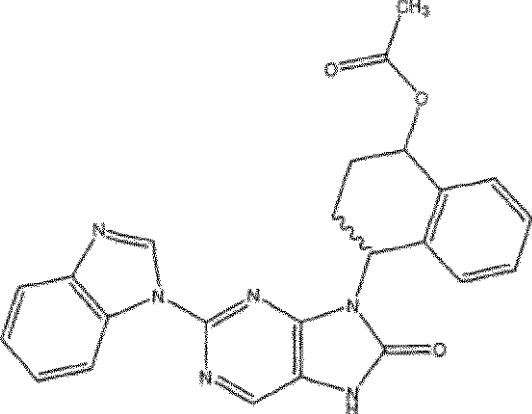
	335	
	336	
	337	
	338	
	339	
	340	

10

20

30

40

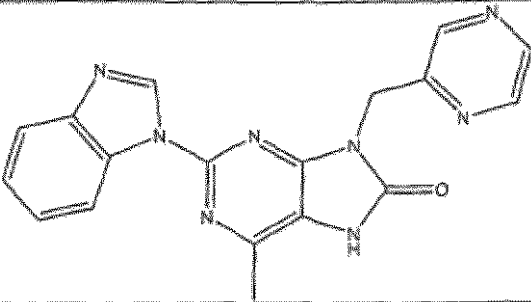
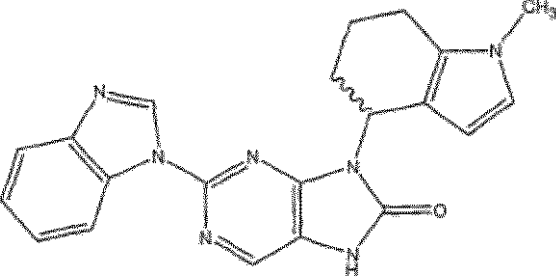
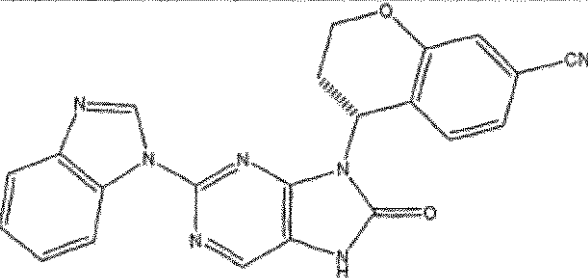
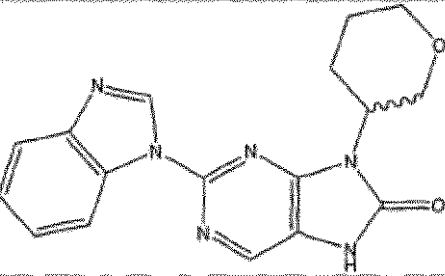
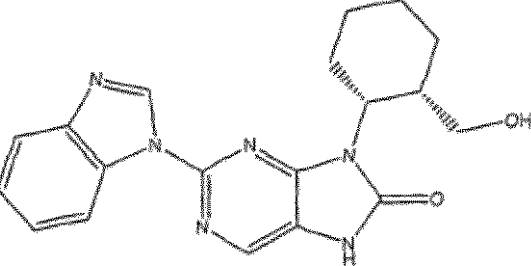
	341	
	342	
	345	
	346	
	347	

10

20

30

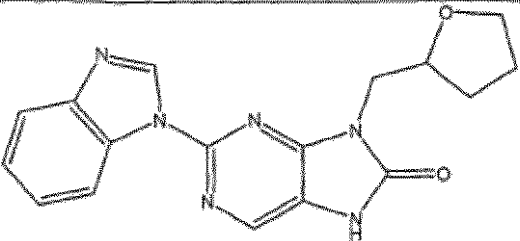
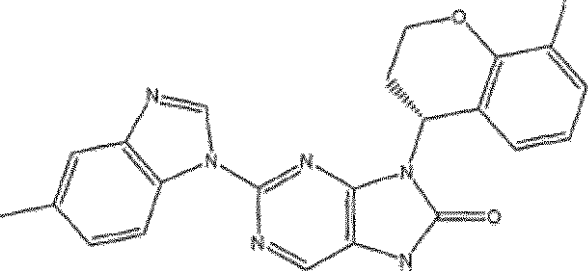
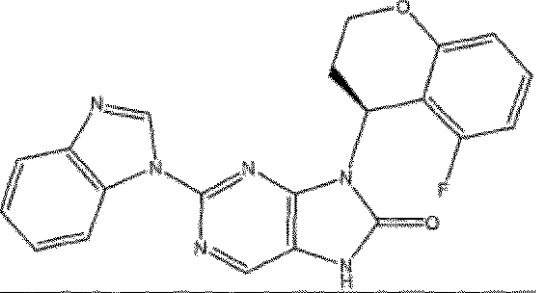
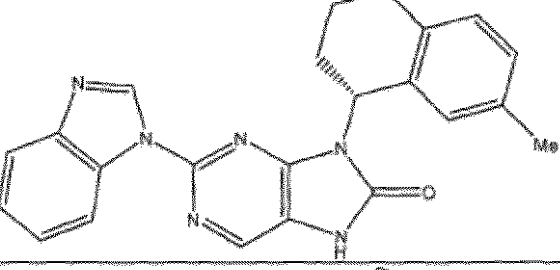
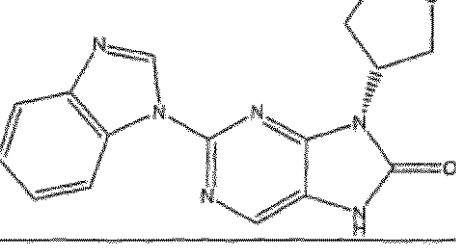
40

	348	
	349	
	350	
	351	
	352	

10

20

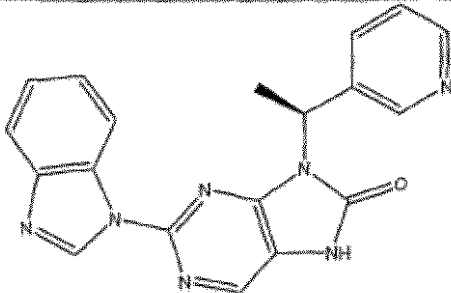
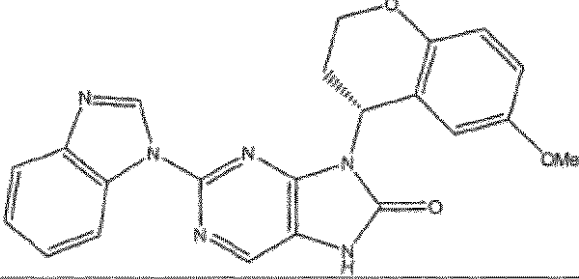
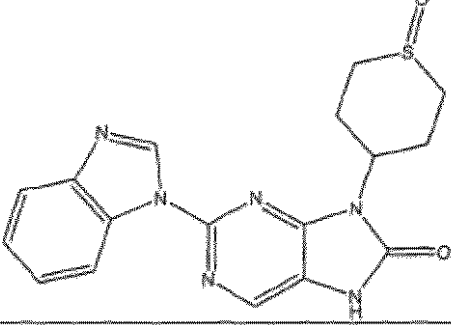
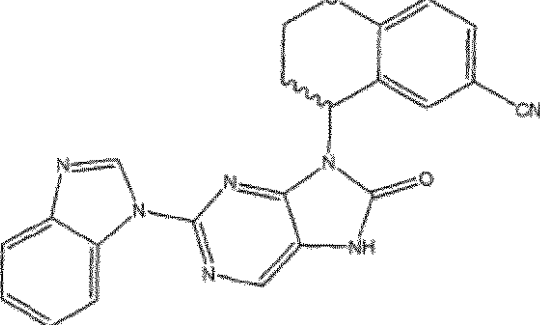
30

	353	
	354	
	355	
	356	
	357	

10

20

30

	358	
	359	
	360	
	361	

10

20

30

マウスにおけるIL-2-誘導IFN- γ 産生

40

【0398】

IL-2の投与は、サイトカインのNK分泌によりマウスにおける血清IFN- γ の増大につながる(Thornton S, Kuhn KA, Finkelman FD及びHirsch R. 「in vivo投与に対する反応としてのNK細胞の高レベルIFN- γ 」。Eur J Immunol 2001年31巻:3355-3360ページ)。本実験は基本的にThorntonその他における計画案に従って行い、得られる阻害レベルを求めるためにテスト化合物を投与した。要約すると、実験前12～18時間に亘って雌のBALB/cマウスは絶食させたが、水の摂取は常時自由であった。テスト化合物はIL-2と捕捉抗体の腹腔内投与1時間前にチューブにより投与された。実験終了時に、マウスを二酸化炭素吸引により殺し、終末部の血液サンプルを心穿刺により回収し、血清を生成した。血清はキット製造業者(BD PharmingenTM、サンディエゴ、カリフォルニア州)の説明ど

50

おりにIFN- γ の分析を行うまで凍結して保存した。

【0399】

上述の方法を用いて、表1の化合物114、120、135、137、138、139、142、143、151及び162はマウスの生体内30mg/kgでIL-2-誘導IFN- γ 産生を>40%阻害することが示された。参考化合物CP690550はこのスクリーンにおいて30mg/kgで96%の阻害を示した。

【0400】

上述の発明は例示を目的として詳細に記載したが、本願に記載の発明の範囲から逸脱することなく変更や改変を加え得ることは当業者にすぐに自明である。

【手続補正書】

【提出日】平成19年12月12日(2007.12.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

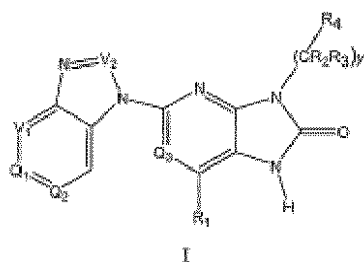
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I



の化合物であり、

Q_1 及び Q_2 は CX_1 、 CX_2 及び窒素から成る群から独立して選択され、

Q_3 はN又はCHであり、

X_1 及び X_2 は水素、 (C_1-C_6) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ニトロ、カルボキサミド、及びメチルスルホニルから成る群から独立して選択され、

V_1 及び V_2 はCH及びNから独立して選択され、

R_1 は水素とメチルから成る群から選択され、

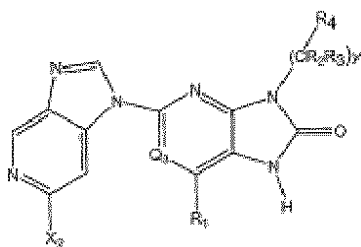
y はゼロ又は1、2及び3から選択された整数であり、

R_2 及び R_3 は水素と (C_1-C_6) アルキルから成る群から (CR_2R_3) ごとに独立して選択され、

R_4 はアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アルキル、置換ヘテロシクリル、及び置換アリールから成る群から選択される化合物。

【請求項2】

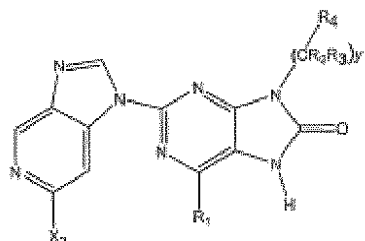
一般式が



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

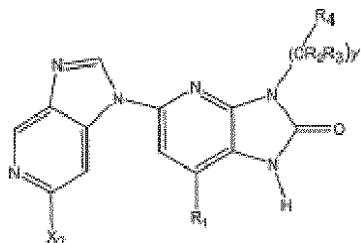
一般式が



である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

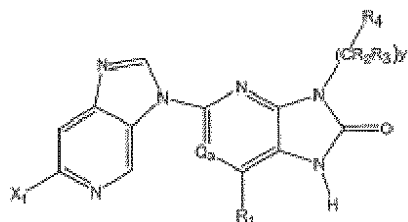
一般式が



である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

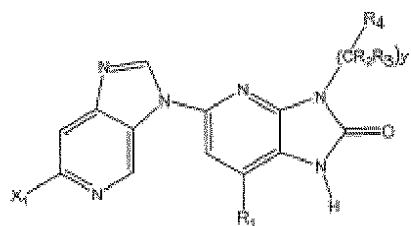
一般式が



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

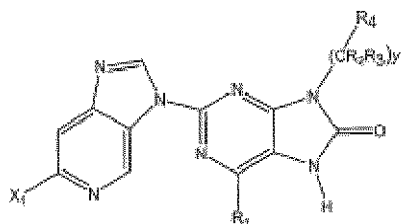
一般式が



である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

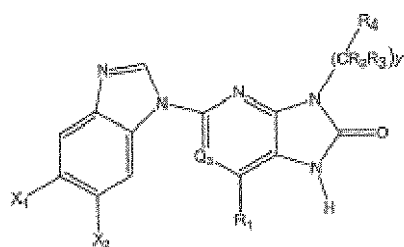
一般式が



である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

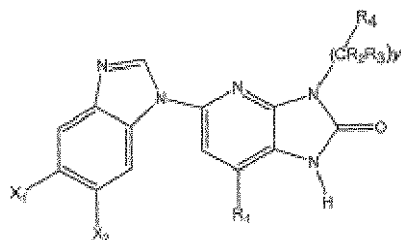
一般式が



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

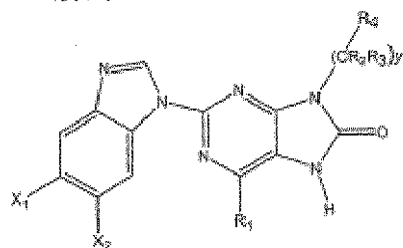
一般式が



である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

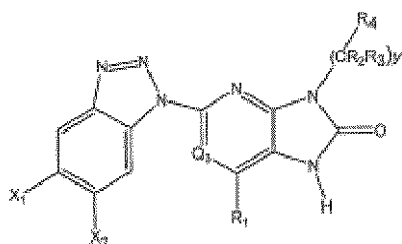
一般式が



である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

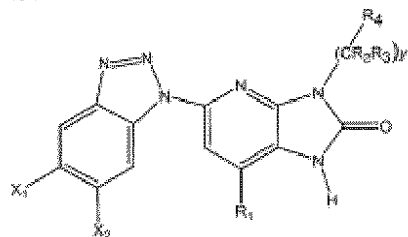
一般式が



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

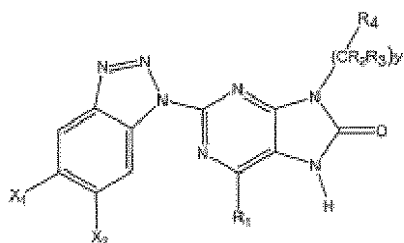
一般式が



である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

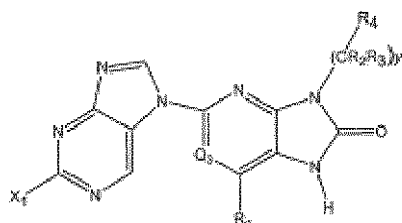
一般式が



である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

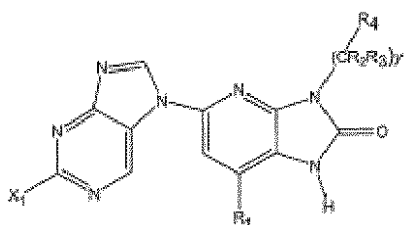
一般式が



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

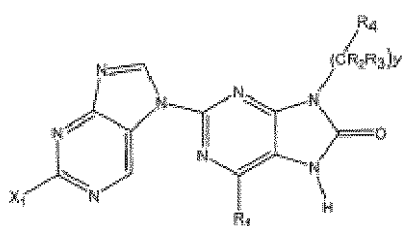
一般式が



である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

一般式が



である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】

X₁ 及び X₂ が水素、シアノ、クロロ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキサミドから独立して選択される、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

X₁ が水素であり X₂ が水素、シアノ、クロロ、フルオロ、メチル、カルボキサミド、及びトリフルオロメチルから選択される、請求項 8 乃至 13 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 19】

R₁ が H である、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 20】

y が 1 又は 2 で R₂ 及び R₃ が水素又はメチルである、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 21】

R₄ がフェニル、キノリン、ピリジン、ピラジン及びその置換対応物から選択される、請

求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

y がゼロである、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 23】

R₄ が単環、二環、又は少なくとも 1 つの酸素原子又は窒素原子を含む置換単環又は置換二環から選択される、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

R₄ がシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、テトラリン、ピペリジン、オキセパン、ベンゾオキセパン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロインドール、テトラヒドロイソキノリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、クロマン、ピリジン、ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロピラノ[2, 3-b]ピリジン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロチオピラン（チアン）、チオクロマン（ジヒドロベンゾチイン）、チオクロマン-1, 1-ジオキシド、テトラヒドロナフタレン、オキサビシクロオクタン、オキソカン、テトラチオヒドロピラン-1, 1-ジオキシド、テトラチオヒドロピランオキシド、及びその置換対応物から選択される、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 25】

R₄ が OH、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、カルボキサミド、カルボキシ、又はアルコキシカルボニルで置換されたシクロアルキルである、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 26】

R₄ がシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、インダン、テトラリン、ピペリジン、オキセパン、ベンゾオキセパン、ジヒドロシクロペンタピリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロインドール、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、クロマン、イソクロマン、ピリジン、ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン、ピリミジン、ジヒドロピラン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾチオフェン、フラン、ジヒドロピラノ[2, 3-b]ピリジン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロチオピラン（チアン）、チオクロマン（ジヒドロベンゾチイン）、チオクロマン-1, 1-ジオキシド、テトラヒドロナフタレン、オキサビシクロオクタン、オキソカン、テトラヒドロチオピラン-1, 1-ジオキシド、テトラチオヒドロチオピランオキシド、及びその置換対応物から選択される、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 27】

(a) y がゼロであり、R₄ がシクロヘキシル、テトラリン、インダン、オキセパン、ベンゾオキセパン、ジヒドロシクロペンタピリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロキノリン、クロマン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、ジヒドロピラノ[2, 3-b]ピリジン及びテトラヒドロキノキサリンから選択され、それぞれは任意でヒドロキシ、オキソ、又はハロゲンで置換される、又は

(b) y は 1 又は 2 であり、R₂ 及び R₃ は水素又はメチルであり、R₄ はフェニル、ピリジン及びピラジンから選択され、それぞれ任意でハロゲンにより置換される、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 28】

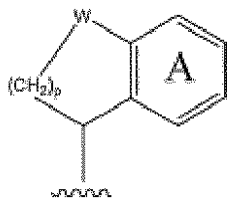
y がゼロであり R₄ がクロマン-4-イル、3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -オン-4-イル、2, 3-ジヒドロインデン-1-オン-4-イル及びそのフルオロ置換対応物から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R₄ がクロマン-4-イルであり、クロマンの 4 位の炭素が (R) 構造である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

y が 0 で R_4 が



であり、

W は CH_2 、 $C=O$ 、O 及び $CHOH$ であり、

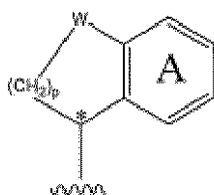
p は 1、2 又は 3 であり、

A は 1 又は 2 個の窒素を含む 6 員芳香族複素環、任意で 1 つ又は 2 個のフッ素で置換されたベンゼン環、又は 5 員複素環であり、

波線はプリノンへの結合点を示す、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 31】

アスタリスクで目印をつけた炭素



が (R) 構造である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

Y が 0 であり R_4 が 1 つ以上の OH、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、カルボキサミド、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルで任意で置換された単環式炭素環又は架橋二環式炭素環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 33】

Y がゼロであり R_4 が少なくとも 1 つの窒素原子を含み、任意で OH、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、アシル、カルボキサミド、カルボキシ、及びアルコキシカルボニルで置換された複素環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 34】

R_4 が単環式複素環である、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

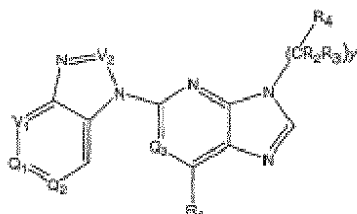
y が 1 であり R_4 がジフルオロフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、クロロフルオロフェニル、ピリジン-3-イル及びピラジン-3-イルから選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 36】

y がゼロであり R_4 がテトラヒドロピラン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、4-低級アルコキシシクロヘキシル、4-オキソシクロヘキシル、オキセパン-4-イルから選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 37】

一般式 II :



II

の化合物であり、

Q_1 及び Q_2 は CX_1 、 CX_2 及び窒素から成る群から独立して選択され、

Q_3 は N 又は CH であり、

X_1 及び X_2 は水素、 (C_1-C_6) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ニトロ、カルボキサミド、及びメチルスルホニルから成る群から独立して選択され、

V_1 及び V_2 は CH 及び N から独立して選択され、

R_1 は水素とメチルから成る群から選択され、

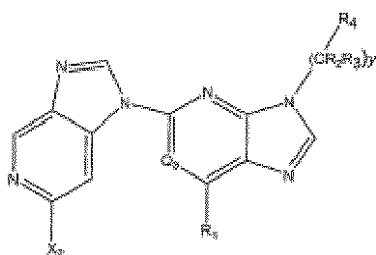
y はゼロ又は 1、2 及び 3 から選択された整数であり、

R_2 及び R_3 は水素と (C_1-C_6) アルキルから成る群から (CR_2R_3) ごとに独立して選択され、

R_4 はアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アルキル、置換ヘテロシクリル、及び置換アリールから成る群から選択される、化合物。

【請求項 38】

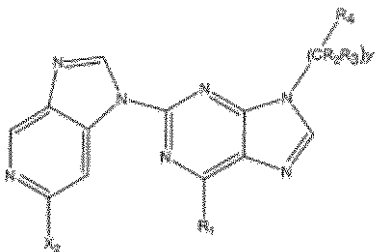
一般式



である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

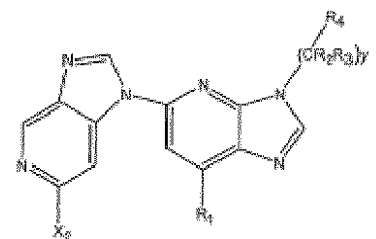
一般式



である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

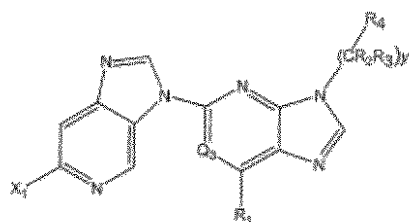
一般式



である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 41】

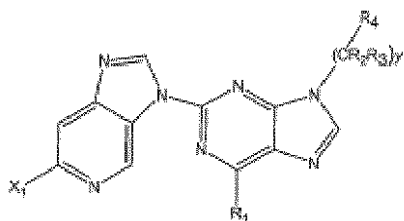
一般式



である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 42】

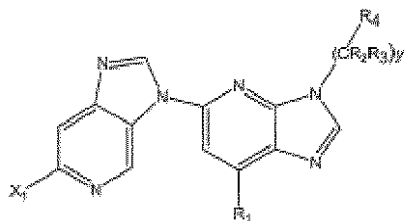
一般式



である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 43】

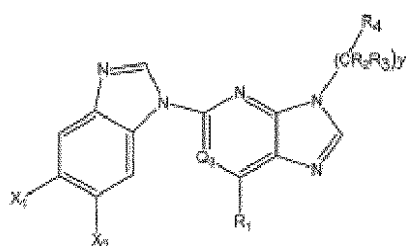
一般式



である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 44】

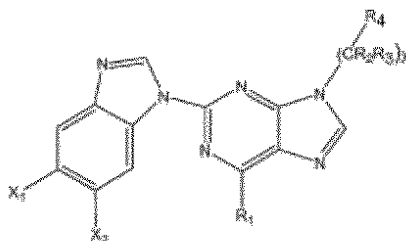
一般式



である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 45】

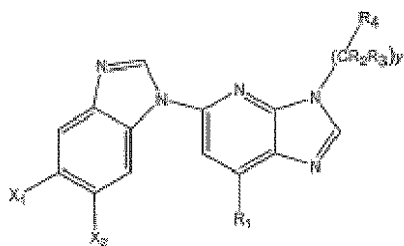
一般式



である、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 46】

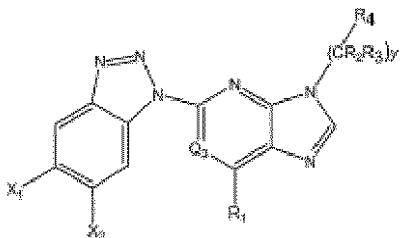
一般式



である、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 47】

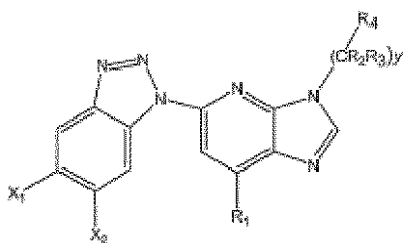
一般式



である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 48】

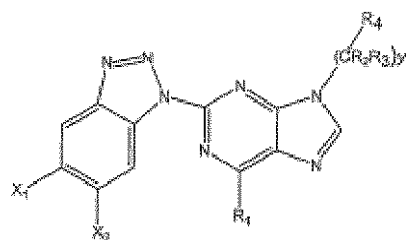
一般式



である、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

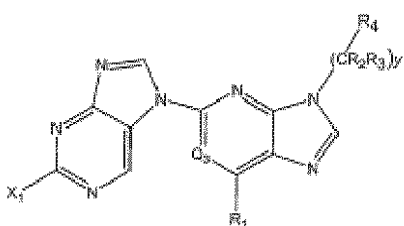
一般式



である、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 50】

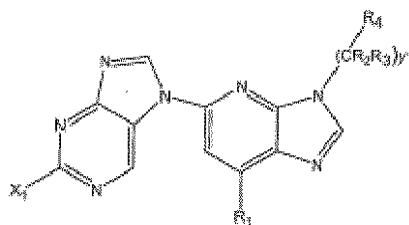
一般式



である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 51】

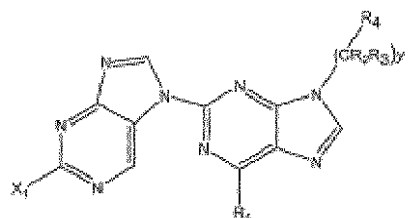
一般式



である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

一般式



である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 53】

X_1 及び X_2 は水素、シアノ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、カルボキサミド、及びトリフルオロメトキシから独立して選択される、請求項 37 乃至 52 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 54】

R_1 は H である、請求項 37 乃至 52 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 55】

y が 1 又は 2 であり R_2 及び R_3 は水素又はメチルである、請求項 37 乃至 52 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 56】

R_4 がフェニル、ピリジン、ピラジン、キノリン及びその置換対応物から選択される、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 57】

y がゼロである、請求項 37 乃至 52 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 58】

R_4 が単環、二環、又は少なくとも 1 つの酸素原子又は窒素原子を含む置換単環又は置換二環から選択される、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

R_4 がクロマン、テトラヒドロピラン、キノリン、テトラヒドロキノリン、及びフェニルから選択される、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 60】

R_4 がフェニル、テトラリン、インダン、イソキノリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロピラン及びその置換対応物から選択される、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 61】

y が 1 であり R_4 がジフルオロフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、クロロフルオロフェニル、ピリジン-3-イル及びピラジン-3-イルから選択される、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 62】

y がゼロであり R_4 がクロマン-4-イル、3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -オン-4-イル、2, 3-ジヒドロインデン-1-オン-4-イル及びそのフルオロ置換対応物から選択される、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 63】

y がゼロであり R_4 がイソキノリン-8-イル又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-イルである、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 64】

薬学的に許容される担体と請求項 1 乃至 16 又は 37 乃至 52 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの治療有効量の化合物を含んでいる医薬品組成物。

【請求項 65】

ヤヌス・キナーゼ 3 の阻害に依存する障害の治療方法であり、こういった治療を必要とする被験者に治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む治療方法。

【請求項 66】

ヤヌス・キナーゼ 3 の阻害に依存する障害の治療方法であり、こういった治療を必要とする被験者に治療有効量の請求項 37 に記載の化合物を投与することを含む治療方法。

【請求項 67】

該障害が自己免疫疾患、炎症性疾患、脂肪細胞媒介型疾患、癌、血液悪性腫瘍、臓器移植拒絶反応、及び心疾患から選択される、請求項 65 又は 66 に記載の方法。

【請求項 68】

該障害が臓器移植拒絶反応である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

該臓器移植が腎臓移植である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 70】

該障害が非血液悪性腫瘍である、請求項 65 又は 66 に記載の方法。

【請求項 71】

該障害が結腸癌、膵臓癌又はリンパ腫である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

該障害が乾癬又は関節リウマチである、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 73】

該障害が乾燥性角結膜炎である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 74】

該障害が心疾患である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 75】

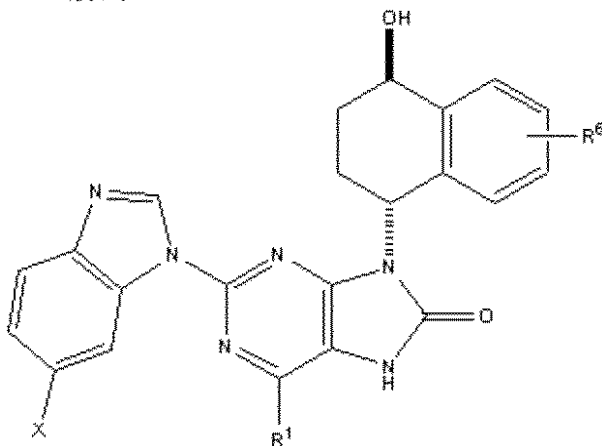
該血液悪性腫瘍が慢性骨髄性白血病又は未分化大細胞リンパ腫である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 76】

該障害が喘息である、請求項 65 又は 66 に記載の方法。

【請求項 77】

一般式



であり、 R_6 が水素又はハロゲンである、請求項 30 又は 31 に記載の化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/012824

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D471/04	C07D487/04	C07D519/00 A61K31/52 A61P37/06
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data, 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.
A	US 6 313 129 B1 (UCKUN FATIH M ET AL) 6 November 2001 (2001-11-06) cited in the application Abstract; claims; examples.	1-76
A	WO 2004/099204 A (ASTRAZENECA AB; HEMMERLING, MARTIN; KLINGSTEDT, TOMAS) 18 November 2004 (2004-11-18) Abstract; claims; examples.	1-76
X	WO 00/12089 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HUNGATE, RANDALL, W; CUNNINGHAM,) 9 March 2000 (2000-03-09)	37, 38, 40, 41, 43, 44, 46-48, 50, 51, 53-76
A	Abstract; claims; examples.	1-36, 39, 42, 45, 49, 52
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 August 2006		Date of mailing of the international search report 11/08/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/012824

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:
Although claims 65-76 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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:

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.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/012824

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6313129	BI	06-11-2001	US 2001044442 A1	22-11-2001
WO 2004099204	A	18-11-2004	AU 2004236144 A1	18-11-2004
			BR PI0410081 A	16-05-2006
			CA 2524624 A1	18-11-2004
			EP 1625126 A1	15-02-2006
			MX PA05012025 A	03-02-2006
WO 0012089	A	09-03-2000	AU 760020 B2	08-05-2003
			AU 3078999 A	21-03-2000
			CA 2341409 A1	09-03-2000
			EP 1109555 A1	27-06-2001
			JP 2002523459 T	30-07-2002

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 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
	A 6 1 P 17/06	
	A 6 1 P 11/06	

(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,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,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,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 オルメイヤー, マイケル
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 3 6, プレインズボロ, ビーチツリー レーン 6
- (72)発明者 ボーンステッド, アドルフ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 0 1 6, バーリングトン, レッド フォックス ストリート 5
- (72)発明者 キングスブリー, セリア
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 1 4, クリーム リッジ, ウッドランド アヴェニュー 1
- (72)発明者 ホ, コクーカン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 5 2, マンモス ジャンクション, フェザント ラン 1 0 4
- (72)発明者 クインテロ, ジョージ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 7 9, サウス アンボイ, ヴァン デルフト ドライブ 7
- (72)発明者 ユー, ミング
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 3 6, プレインズボロ, マディソン ドライブ 3
- (72)発明者 パーク, ハエングスーン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 3 6, プレインズボロ, タマロン ドライブ 8 9 1 0
- (72)発明者 ルウ, イングチャン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 2 4, ケンドル パーク, スティルウェル ロード 9 1

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ08 KK09 LL01 LL04
PP03 PP07 PP12 PP18 PP19

4C072 MM03 MM08 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA40

ZA59 ZA89 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC20

【要約の続き】

