

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5559162号
(P5559162)

(45) 発行日 平成26年7月23日(2014.7.23)

(24) 登録日 平成26年6月13日(2014.6.13)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	1 4 6
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 487/04	C S P
A61P 43/00	(2006.01)	A61K 31/519	
A61P 25/16	(2006.01)	A61P 43/00	1 1 1
A61P 25/14	(2006.01)	A61P 25/16	

請求項の数 27 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-515594 (P2011-515594)
(86) (22) 出願日	平成21年6月25日 (2009.6.25)
(65) 公表番号	特表2011-525898 (P2011-525898A)
(43) 公表日	平成23年9月29日 (2011.9.29)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2009/001605
(87) 國際公開番号	W02009/156737
(87) 國際公開日	平成21年12月30日 (2009.12.30)
審査請求日	平成24年3月14日 (2012.3.14)
(31) 優先権主張番号	0906579.8
(32) 優先日	平成21年4月16日 (2009.4.16)
(33) 優先権主張国	英國 (GB)
(31) 優先権主張番号	61/075, 538
(32) 優先日	平成20年6月25日 (2008.6.25)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	509244950 バーナリス・ (アール・ アンド・ ディ) ・ リミテッド VERNALIS (R&D) LTD. 英國アールジー41・5ユーエイ、パーク シャー、ウナーシュ、リーディング・ロ ード613番、オークディーン・コート
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

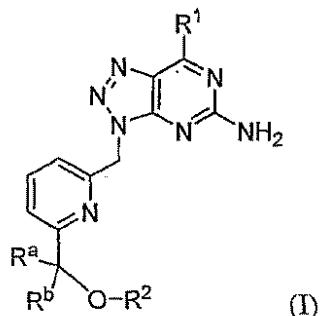
(54) 【発明の名称】プリン受容体アンタゴニストとしてのトリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン誘導体およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、または、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 8】



10

式中、

R¹はフェニルまたはヘテロアリールであり、該フェニル基または該ヘテロアリール基は、アルキル、アルコキシ、ハロ、または-C≡Nで必要に応じて置換され得る；

R²は、Hまたはアルキルである；

R³は、Hまたはアルキルである；

20

あるいは、R^aとR^bは、それらに結合した原子と一緒に、3員～8員の飽和もしくは部分的に飽和した炭化水素環を形成するか、または、O、N(R³)、およびSから選択される環構成要素を含む4員～8員の飽和もしくは部分的に飽和した複素環を形成する；R²は、H、アルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、ここでは、該アルキルは、ハロ、アルコキシ、またはヘテロシクロアルキルで必要に応じて置換され得る；ただし、R¹が、フラン-2-イルまたは5-メチル-フラン-2-イルであり、R^aとR^bがいずれもHである場合は、R²は、ヘテロシクロアルキル、およびアルキル(ハロ、アルコキシ、もしくはヘテロシクロアルキルによって置換されている)から選択される；

R³は、Hまたはアルキルである；

10

ここで、

ヘテロアリールは、N、N(R⁴)、S、およびOから選択される1つもしくは2つの環構成要素を含む5員もしくは6員の芳香環である；

アルキル(またはアルコキシ基のアルキル基)は、10個までの炭素原子を含む直鎖または分枝した飽和炭化水素である；

ヘテロシクロアルキルは、C結合したかまたはN結合した3員～10員の非芳香族の単環であり、ここでは、該ヘテロシクロアルキル環には、N、N(R⁴)、S(O)_q、およびOから別々に選択される1個、2個、もしくは3個の環構成要素が含まれる；

R⁴は、Hまたはアルキルである；

qは、0、1、または2である。

20

【請求項2】

R¹が、フェニル、2-フラニル、2-ピロリル、2-イミダゾリル、2-オキサゾリル、および2-チアゾリルから選択され、ここでは、それぞれが必要に応じて、アルキルまたはアルコキシで置換され得る、請求項1に記載の化合物、または、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

R¹が、5-メチル-フラン-2-イルである、請求項1に記載の化合物、または、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

R^aとR^bが、それらに結合した原子と一緒に、テトラヒドロピリル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、またはシクロヘキシリル環を形成する、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、または、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項5】

R^aとR^bが、Hおよび(C₁～C₆)アルキルから別々に選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、または、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

R²が、H、(C₁～C₄)アルキル、およびテトラヒドロフラニルから選択され、ここでは、該(C₁～C₄)アルキルは、フルオロ、(C₁～C₃)アルコキシ、およびテトラヒドロフラニルで必要に応じて置換され得る、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、または、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項7】

R²が、Hおよびテトラヒドロフリルから選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、または、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項8】

以下から選択される、請求項1に記載の化合物、または、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-[2-イソプロピルオキシエトキシ])

50

ジン - 5 - アミン ;
 7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロブチル] ピリド - 2 -
 イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン
 ;
 7 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリ
 ド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5
 - アミン ;
 7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [メトキシメチル] ピリド - 2 - イルメチル)
 - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;
 S - 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 -
 イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 ,
 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペ
 ンチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピ
 リミジン - 5 - アミン ;
 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロビ
 ラン - 4 - イル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5
 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロブチル] ピリ
 ド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5
 - アミン ;
 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロブチル]
 ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5
 - アミン ;
 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [メトキシメチル] ピリド - 2 -
 イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン
 ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [ジフルオロメチルオキシメチル] -
 ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン
 - 5 - アミン ;
 7 - フェニル - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロビラン - 4 - イル] ピリド - 2
 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミ
 ン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [2 - エトキシエトキシメチル] ピリ
 ド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5
 - アミン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 2 - イルメチ
 ル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5
 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イルメチ
 ル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5
 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - メトキシ - 1 - メチルエチル]
 オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d
] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリ
 ド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5
 - アミン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル]
 オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d
] ピリミジン - 5 - アミン ;

10

20

30

40

50

] ピリミジン - 5 - アミン；

S - 7 - (チアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン；

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン。

【請求項 9】

薬学的に許容される担体と、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物。

10

【請求項 10】

プリン受容体の遮断によって処置することができる障害の処置が必要な被験体を処置するための組成物であって、有効用量の請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の、プリン受容体の遮断によって処置することができる障害の処置のための医薬品の製造における使用。

【請求項 12】

前記プリン受容体がアデノシン A_{2A} 受容体である、請求項 1 1 に記載の使用。

20

【請求項 13】

前記障害が、パーキンソン病、不穏下肢症候群、夜間ミオクロヌス、薬剤誘発性のパーキンソニズム、脳炎後のパーキンソニズム、中毒によって誘導されたパーキンソニズム、または外傷後のパーキンソン病、進行性核上性麻痺、ハンチントン病、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、ウィルソン病、ハレルフォルデン・スペツツ病、進行性淡蒼球萎縮、ドーパ反応性ジストニー・パーキンソニズム、およびジスキネジーを生じる脳幹神経節の痙攣または他の障害から選択される運動障害である、請求項 1 1 に記載の使用。

【請求項 14】

前記運動障害がパーキンソン病である、請求項 1 1 に記載の使用。

30

【請求項 15】

前記処置に、前記運動障害の処置に有用な追加薬がさらに含まれる、請求項 1 1 に記載の使用。

【請求項 16】

前記運動障害の処置に有用な前記追加薬が、パーキンソン病の処置に有用な薬物である、請求項 1 5 に記載の使用。

【請求項 17】

前記追加薬が、L - DOPA またはドーパミンアゴニストである、請求項 1 6 に記載の使用。

【請求項 18】

前記障害が、鬱病、認知障害もしくは記憶障害、急性もしくは慢性の疼痛、ADHD、またはナルコレプシーである、請求項 1 1 に記載の使用。

40

【請求項 19】

前記認知障害もしくは記憶障害がアルツハイマー病である、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 20】

前記プリン受容体がアデノシン A_{2A} 受容体である、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記障害が、パーキンソン病、不穏下肢症候群、夜間ミオクロヌス、薬剤誘発性のパーキンソニズム、脳炎後のパーキンソニズム、中毒によって誘導されたパーキンソニズム、または外傷後のパーキンソン病、進行性核上性麻痺、ハンチントン病、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、ウィルソン病、ハレルフォルデン・スペツツ病、進行性淡蒼球萎縮、

50

ドーパ反応性ジストニー - パーキンソンズム、およびジスキネジーを生じる脳幹神経節の痙性または他の障害から選択される運動障害である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記運動障害がパーキンソン病である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記運動障害の処置に有用な追加薬をさらに含む、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記運動障害の処置に有用な前記追加薬が、パーキンソン病の処置に有用な薬物である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記追加薬が、L-DOPA またはドーパミンアゴニストである、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記障害が、鬱病、認知障害もしくは記憶障害、急性もしくは慢性の疼痛、ADHD、またはナルコレプシーである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記認知障害もしくは記憶障害がアルツハイマー病である、請求項 26 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬学的組成物および薬学的方法、ならびに前記薬学的組成物を作製する方法および使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

運動障害は、特に高齢者の間で深刻な健康問題となる。これらの運動障害は脳障害の結果である場合が多い。運動障害を生じる脳幹神経節を侵す障害としては、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、およびウィルソン病が挙げられる。さらに、ジスキネジーは、脳虚血および他の神経疾患の後遺症として頻繁に起こる。

【0003】

パーキンソン病には4つの典型的な症状がある：体の震え、硬直、運動不能、および姿勢変化。この疾患はまた、一般的には、鬱病、認知症、および全般的な認知機能の低下とも関係がある。パーキンソン病は、総人口 1,000 人あたり 1 人の罹患率を有する。この罹患率は、60 歳以上の高齢者については 100 人に 1 人に高まる。黒質の中のドーパミン作動性ニューロンの変性、および続いて起こる線条体の中でのドーパミンの間質濃度の低下は、パーキンソン病の発症に重要である。黒質由来の細胞のおよそ 80 % は、パーキンソン病の臨床症状が明らかになる前に破壊され得る。

【0004】

パーキンソン病の処置のためのいくつかのストラテジーは、伝達物質代替療法 (transmitter replacement therapy) (L-ジヒドロキシフェニル酢酸 (L-DOPA))、モノアミンオキシダーゼの阻害 (例えば、Deprenyl (商標))、ドーパミン受容体アゴニスト (例えば、プロモクリプチンおよびアポモルヒネ)、ならびに抗コリン薬 (例えば、ベンズトロピン、オルフェナドリン) をベースとする。伝達物質代替療法は、特に、長期にわたる処置後に「オン・オフ」現象が起こっている場合には、一貫した臨床的利点をもたらさない場合がある。さらに、そのような処置にはまた、アテトーシスおよび舞蹈病の不随意運動、吐き気および嘔吐も伴う。さらに、現在の治療によっては、患者の認知機能の低下を進めることになる根底にある神経変性疾患を処置することはできない。

【0005】

A₂ アデノシン受容体の遮断は、パーキンソン病、不穏下肢症候群、夜間ミオクロヌスのような運動障害の処置に、ならびに脳虚血の処置に関与している。例えば、W002 /

10

20

30

40

50

055083 ; Richardson, P. J. ら、*Trends Pharmacol. Sci.* 1997, 18, 338 - 344 ; および Gao, Y. and Phillips, J. W., *Life Sci.* 1994, 55, 61 - 65 (これらのそれぞれは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる) を参照のこと。アデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニストは、パーキンソン病のような運動障害の処置に使用される可能性がある (Mally, J. and Stone, T. W., *CNS Drugs*, 1998, 10, 311 - 320 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。

【0006】

アデノシンは、多種多様な十分に実証されている調節機能と生理学的効果を有している、自然界に存在しているプリンヌクレオシドである。この内因性のヌクレオシドの中枢神経系 (CNS)への影響は、CNS障害におけるプリン作動性物質 (purinergic agents) の治療可能性の理由から、創薬において特に注目を集めている (Jacobson, K. A. ら、*J. Med. Chem.* 1992, 35, 407 - 422、および Bhagwahat, S. S.; Williams, M. E. *Opin. Ther. Patents* 1995, 5, 547 - 558 (これらはそれぞれ、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。

【0007】

アデノシン受容体は、プリン受容体 (purinoreceptor) として知られているプリンヌクレオチドおよびヌクレオシド受容体のグループの1つのサブクラス (P₁) を示す。主な薬理学的に異なるアデノシン受容体のサブタイプは、A₁、A_{2A}、A_{2B} (高親和性および低親和性の)、ならびに A₃ として知られている (Fredholm, B. B. ら、*Pharmacol. Rev.* 1994, 46, 143 - 156 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。アデノシン受容体は CNS の中に存在する (Fredholm, B. B., *News Physiol. Sci.*, 1995, 10, 122 - 128 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。

【0008】

P₁ 受容体に媒介される物質は、脳虚血またはパーキンソン病のような神経変性疾患の処置に有用であり得る (Jacobson, K. A., Suzuki, F., *Drug Dev. Res.*, 1997, 39, 289 - 300; Baraldi, P. G. ら、*Curr. Med. Chem.* 1995, 2, 707 - 722; および Williams, M. and Bumstock, G. *Purinergic Approaches Exp. Ther.* (1997), 3 - 26. Jacobson, Kenneth A. 編; Jarvis, Michael F. 発行者: Wiley - liss, New York, N. Y. (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。

【0009】

カフェインのようなキサンチン誘導体は、注意欠陥多動性障害 (ADHD) についての処置の1つの形態を提供し得ると推測されている。多数の実験によって、ADHDの症状をコントロールすることについてのカフェインの有利な効果が明らかにされている (Garfinkel, B. D. ら、*Psychiatry*, 1981, 26, 395 - 401 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。アデノシン受容体の拮抗作用は、ヒトにおけるカフェインの行動的影響の大部分の原因となると考えられ、したがって、アデノシン A_{2A} 受容体の遮断は、ADHD患者において観察されるカフェインの影響の原因となり得る。したがって、選択的アデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニストは、ADHDについての効果的な処置を提供し得るが、これに伴う副作用は少ない。

【0010】

アデノシン受容体は、睡眠パターンの調節において重要な役割を果たし得、実際に、カフェインのようなアデノシンアンタゴニストは強い刺激作用を発揮し、覚醒を延長させるために使用することができる (Porkka - Heiskanen, T. ら、*Scien*

10

20

30

40

50

ce, 1997, 276, 1265 - 1268 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。アデノシンの睡眠調節は、アデノシンA_{2A}受容体に媒介され得る (Satoh, S. ら、Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1996, 93: 5980 - 5984 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。したがって、選択的アデノシンA_{2A}受容体アンタゴニストは、睡眠過剰またはナルコレプシーのような睡眠障害における過度の眠気に対抗することにおいて効果があり得る。

【0011】

大鬱病性障害の患者は、血小板においてアデノシンアゴニストに誘導される刺激に対して反応が鈍いことが明らかにされており、これは、アデノシンA_{2A}受容体機能の異常調節が鬱病の間に起こり得ることを示唆している (Berk, M. ら、2001, Eur. Neuropsychopharmacol. 11, 183 - 186 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。動物モデルにおける実験上の証拠は、アデノシンA_{2A}受容体機能の遮断により、抗鬱作用がもたらされることを示している (El Yacoubi, M. ら、Br. J. Pharmacol. 2001, 134, 68 - 77 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。したがって、アデノシンA_{2A}受容体アンタゴニストは、患者の大鬱病性障害および他の情動障害の処置に有用であり得る。

【0012】

アデノシンA_{2A}受容体の薬理薬効はまとめられている (Ongini, E. ; Fredholm, B. B. Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17 (10), 364 - 372 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。アデノシンA_{2A}アンタゴニストによる運動障害の処置における1つの可能性のある機構は、A_{2A}受容体が、CNS中のドーパミンD₂受容体に機能的であるように連結させられ得ることである。例えば、Ferre, S. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 7238 - 7241; Puxe, K. ら、Adenosine Adenine Nucleotides Mol. Biol. Integr. Physiol., (Proc. Int. Symp.), 第5版 (1995), 499 - 507. 編集者: Belardinelli, Luiiz; Pellegrin, Amir. 発行者: Kluwer, Boston, Mass. ; および Ferre, S. ら、Trends Neurosci. 1997, 20, 482 - 487 (これらのそれぞれが、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる) を参照のこと。

【0013】

CNS中のアデノシンA_{2A}受容体の役割についての関心は、A_{2A}受容体をカタレプシーと関連づけるインビボでの実験 (Ferreら、Neurosci. Lett. 1991, 130, 1624 ; および Mandhane, S. N. ら、Eur. J. Pharmacol. 1997, 328, 135 - 141 (これらのそれが、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる)) の一部が原因で、アデノシンA_{2A}受容体に選択的に結合する物質の追求を促した。

【0014】

アデノシンA_{2A}アンタゴニスト治療の1つの利点は、根底にある神経変性疾患もまた処置され得ることである。例えば、Ongini, E. ; Adamo, M. ; Ferrini, C. ; Bertorelli, R. , Ann. N. Y. Acad. Sci. 1997, 825 (Neuroprotective Agents), 3048 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる) を参照のこと。特に、アデノシンA_{2A}受容体機能の遮断により、マウスにおいては、MPTPに誘導される神経毒性に対する神経防護作用がもたらされる (Chen, J. - F. , J. Neurosci. 2001, 21, R143 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。加えて、食事性のカフェイン (アデノシンA_{2A}受容体アンタゴニストとしても知られている) の摂取は、パーキンソン病のリスクの低下と関係がある (Ascherio, A. ら、A

10

20

30

40

50

n n . N e u r o l . , 2 0 0 1 , 5 0 , 5 6 - 6 3 ; および R o s s G . W . , ら、 J A M A , 2 0 0 0 , 2 8 3 , 2 6 7 4 - 9 (これらのそれぞれは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる)) 。したがって、アデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニストは、パーキンソン病のような神経変性疾患において神経防護作用を提供し得る。

【 0 0 1 5 】

キサンチン誘導体は、アデノシン A₂ 受容体の機能亢進によって引き起こされる様々な疾患（例えば、パーキンソン病）を処置するためのアデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニストとして開示されている（例えば、E P - A - 5 6 5 3 7 7 （これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる）を参照のこと）。1つの有名なキサンチン由来のアデノシン A_{2A} 選択的アンタゴニストは C S C [8 - (3 - クロロスチリル) カフェイン] である（J a c o b s o n ら、F E B S L e t t . , 1 9 9 3 , 3 2 3 , 1 4 1 - 1 4 4 （これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる））。

【 0 0 1 6 】

テオフィリン（1, 3 - デミチルキサンチン）（アデノシン A₁ 受容体およびアデノシン A_{2A} 受容体において混合アンタゴニストである気管支拡張薬）が、臨床的に研究されている。このアデノシン受容体アンタゴニストの処方物が、パーキンソン病に有効であるかどうかを決定するために、公開実験が、15人のパーキンソン病患者について行われ、12週まで徐放性経口テオフィリン調製物（150mg / 日）で処置され、1週間後に4.44mg / L の血清テオフィリンレベルが得られた。これらの患者は、平均客観的障害スコアにおいて有意な改善を示し、そして11人については、中程度かまたは顕著な主観的改善が報告された（M a l l y , J . , S t o n e , T . W . J . P h a r m . P h a r m a c o l . 1 9 9 4 , 4 6 , 5 1 5 - 5 1 7 （これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる））。

【 0 0 1 7 】

K F 1 7 8 3 7 (E - 8 - (3 , 4 - デミトキシスチリル) - 1 , 3 - デプロピル - 7 - メチルキサンチン) は、経口投与において、アデノシン A_{2A} 受容体アゴニストの C G S 2 1 6 8 0 の脳室内投与によって誘導されるカタレプシー応答を有意に改善する、選択的アデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニストである。K F 1 7 8 3 7 はまた、ハロペリドールおよびレセルピンによって誘導されるカタレプシーを軽減した。さらに、K F 1 7 8 3 7 は、L - D O P A とベンセラジドの閾値以下の用量の抗カタレプシー効果を増強した。このことは、K F 1 7 8 3 7 が、中枢活性なアデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニストであり、黒質線状体経路のドーパミン作用性機能が、アデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニストによって増強されることを示唆している（K a n d a , T . ら、E u r . J . P h a r m a c o l . 1 9 9 4 , 2 5 6 , 2 6 3 - 2 6 8 （これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる））。K F 1 7 8 3 7 の構造活性相關 (S A R) は公表されている（S h i m a d a , J . ら、B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 1 9 9 7 , 7 , 2 3 4 9 - 2 3 5 2 （これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる））。アデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニストである K W - 6 0 0 2 についての最近のデータもまた、提供されている（K u w a n a , Y ら、S o c . N e u r o s c i . A b s t r . 1 9 9 7 , 2 3 , 1 1 9 . 1 4 ; および K a n d a , T . ら、A n n . N e u r o l . 1 9 9 8 , 4 3 (4) , 5 0 7 - 5 1 3 （これらのそれが、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる））。

【 0 0 1 8 】

これらの薬理学的特性を共通して有する非キサンチン構造としては、S C H 5 8 2 6 1 およびその誘導体（B a r a l d i , P . G . ら、J . M e d . C h e m . 1 9 9 6 , 3 9 , 1 1 6 4 - 7 1 （これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる））が挙げられる。S C H 5 8 2 6 1 (7 - (2 - フェニルエチル) - 5 - アミノ - 2 - (2 - フリル) - ピラゾロ - [4 , 3 - e] - 1 , 2 , 4 トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン) は、運動障害の処置に有効であると報告されており (O n g i n i , E . D r u g D e v . R e s . 1 9 9 7 , 4 2 (2) , 6 3 - 7 0 （これは、その全体が引用によ

り本明細書中に組み入れられる))、そしてその後の一連の化合物により研究が継続されている (Baraldi, P. G. ら、J. Med. Chem. 1998, 41 (12), 2126 - 2133 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる))。

【0019】

したがって、プリン受容体（特に、アデノシン受容体、より具体的には、アデノシン A_{2A} 受容体）の遮断は、パーキンソン病、不穏下肢症候群、および夜間ミオクロヌスのような運動障害、または、鬱病、認知障害もしくは記憶障害、急性および慢性の疼痛、ADHD、またはナルコレプシーのような障害の処置または予防に、あるいは、被験体の神経防護に有用であり得る。

10

【0020】

多数のアデノシン A_{2A} アンタゴニストが、特許文献 1（これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる）の中で記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0021】

【特許文献 1】国際公開第 02/055083 号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0022】

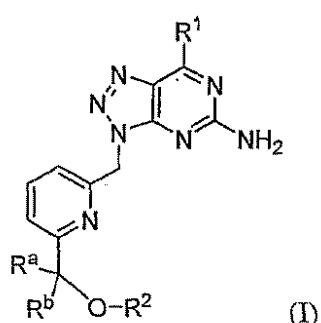
20

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

式(I)の化合物、ならびに、それらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩および溶媒和物：

【化 8】



30

式中、

R¹ はフェニルまたはヘテロアリールであり、該フェニル基または該ヘテロアリール基は、アルキル、アルコキシ、ハロ、または -CN で必要に応じて置換され得る；

R^a は、H またはアルキルである；

R^b は、H またはアルキルである；

40

あるいは、R^a と R^b は、それらに結合した原子と一緒に、3 員 ~ 8 員の飽和もしくは部分的に飽和した炭化水素環を形成するか、または、O、N(R³)、およびS から選択される環構成要素を含む 4 員 ~ 8 員の飽和もしくは部分的に飽和した複素環を形成する；

R² は、H、アルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、ここでは、該アルキルは、ハロ、アルコキシ、またはヘテロシクロアルキルで必要に応じて置換され得る；

ただし、R¹ が、フラン-2-イルまたは 5-メチル-フラン-2-イルであり、R^a と R^b がいずれも H である場合は、R² は、ヘテロシクロアルキル、およびアルキル（ハロ、アルコキシ、もしくはヘテロシクロアルキルによって置換されている）から選択される；

R³ は、H またはアルキルである；

50

ここで、

ヘテロアリールは、N、N(R⁴)、S、およびOから選択される1つもしくは2つの環構成要素を含む5員もしくは6員の芳香環である；

アルキル（またはアルコキシ基のアルキル基）は、10個までの炭素原子を含む直鎖または分枝した炭化水素である；

ヘテロシクロアルキルは、C結合したかまたはN結合した3員～10員の非芳香族の単環であり、ここでは、該ヘテロシクロアルキル環には、N、N(R⁴)、S(O)_q、およびOから別々に選択される1個、2個、もしくは3個の環構成要素が含まれる；

R⁴は、Hまたはアルキルである；

qは、0、1、または2である。

10

(項目2)

R¹が、フェニル、2-フラニル、2-ピロリル、2-イミダゾリル、2-オキサゾリル、および2-チアゾリルから選択され、ここでは、それぞれが必要に応じて、アルキルまたはアルコキシで置換され得る、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R¹が、5-メチル-フラン-2-イルである、項目1に記載の化合物。

(項目4)

R^aとR^bが、それらに結合した原子と一緒に、テトラヒドロピリル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、またはシクロヘキシル環を形成する、項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目5)

R^aとR^bが、Hおよび(C₁～C₆)アルキルから別々に選択される、項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

(項目6)

R²が、H、(C₁～C₄)アルキル、およびテトラヒドロフラニルから選択され、ここでは、該(C₁～C₄)アルキルは、フルオロ、(C₁～C₃)アルコキシ、およびテトラヒドロフラニルで必要に応じて置換され得る、項目1～5のいずれか1項に記載の化合物。

(項目7)

R²が、Hおよびテトラヒドロフリルから選択される、項目1～5のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目8)

以下から選択される、項目1に記載の化合物、ならびに、それらの薬学的に許容される塩および溶媒和物：

7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-[2-イソプロピルオキシエトキシ]オキシメチルピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン；

7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-[1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン；

40

7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-[1-ヒドロキシ-1-シクロペンチル]ピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン；

7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-[4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル]ピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン；

S-7-フェニル-3-(6-[テトラヒドロフラン-3-イル]オキシメチルピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン；

7-フェニル-3-(6-[1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ピリド-2-イルメチル)

50

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロブチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロブチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [メトキシメチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [ジフルオロメチルオキシメチル] - ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - フェニル - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [2 - エトキシエトキシメチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - メトキシ - 1 - メチルエチル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

S - 7 - (チアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン。

(項目 9)

薬学的に許容される担体と、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物。

(項目 10)

有効用量の項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、プリン受容体の遮断によって処置することができる障害の処置が必要な被験体に投与することを含む、障害の処置方法。

(項目 11)

10

20

30

40

50

項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の、プリン受容体の遮断によって処置することができる障害の処置のための医薬品の製造における使用。

(項目 1 2)

上記プリン受容体がアデノシン A_{2A} 受容体である、項目 10 に記載の方法または項目 1 1 に記載の使用。

(項目 1 3)

上記障害が、パーキンソン病、不穏下肢症候群、夜間ミオクロヌス、薬剤誘発性のパーキンソニズム、脳炎後のパーキンソニズム、中毒によって誘導されたパーキンソニズム、または外傷後のパーキンソン病、進行性核上性麻痺、ハンチントン病、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、ウィルソン病、ハレルフォルデン・スパツツ病、進行性淡蒼球萎縮、ドーパ反応性ジストニー - パーキンソニズム、およびジスキネジーを生じる脳幹神経節の痙攣または他の障害から選択される運動障害である、項目 10 に記載の方法または項目 1 1 に記載の使用。

10

(項目 1 4)

上記運動障害がパーキンソン病である、項目 10 に記載の方法または項目 1 1 に記載の使用。

(項目 1 5)

上記処置に、上記被験体に上記運動障害の処置に有用な追加薬を投与することがさらに含まれる、項目 10 に記載の方法または項目 1 1 に記載の使用。

20

(項目 1 6)

上記運動障害の処置に有用な上記追加薬が、パーキンソン病の処置に有用な薬物である、項目 1 5 に記載の方法または使用。

(項目 1 7)

上記追加薬が、L-DOPA またはドーパミンアゴニストである、項目 1 6 に記載の方法または使用。

(項目 1 8)

上記障害が、鬱病、認知障害もしくは記憶障害、急性もしくは慢性の疼痛、ADHD、またはナルコレプシーである、項目 10 に記載の方法または項目 1 1 に記載の使用。

30

(項目 1 9)

上記認知障害もしくは記憶障害がアルツハイマー病である、項目 1 8 に記載の方法または使用。

(発明の詳細な説明)

本発明の化合物は選択的アデノシン A_{2A} アンタゴニストである。したがって、これらは、アデノシン A_{2A} 受容体に対して特有の親和性を有し、この受容体に対して、他のタイプのアデノシン受容体 (A₁、A_{2B}、A₃) を上回る選択性を示す。重大なことは、本発明の化合物が、既知のアデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニストと比較して、アデノシン A_{2A} 受容体に対してアデノシン A_{2B} 受容体よりも大きな選択性を示すことである。アデノシン A_{2B} 受容体を上回る選択性は、以下で議論される理由から有利である。

【0023】

40

アデノシン A_{2B} 受容体は、骨髄由来マクロファージおよび血管平滑筋の中に非常に豊富に存在する。A_{2B} 受容体のノックアウト実験により、マウスにおいては A_{2B} 受容体の除去により、野生型マウスにおいて見られるよりも、大腿動脈損傷後に血管損傷が高いレベルで生じることが明らかにされた。そのためのシグナルは骨髄細胞から生じる (Yang ら、2008)。血管損傷は、様々な血管疾患 (アテローム性動脈硬化症、再狭窄、および敗血症を含む) の発病における重要な起因事象を示す。したがっておそらく、アデノシン A_{2B} 受容体の持続性の拮抗作用により血管損傷を起こす可能性が高まり、様々な血管疾患の発症が誘発される。したがって、アデノシン A_{2B} 受容体の拮抗作用に対するアデノシン A_{2A} 受容体の拮抗作用についての高度な選択性は、特に、抗パーキンソン病処置においては極めて望ましい特徴であり、その標的である疾患の集団は、おそらく、高

50

齢者、および血管疾患、心臓疾患を発症するリスクがある集団である (Yang D, Koupunova M, McCrann DJ, Kopeikina KJ, Kagan HM, Schreiber BM, and Ravid K (2008)、「The A_{2b} adenosine receptor protects against vascular injury」, Proc. Natl. Acad. Sci. 105 (2) : 792 - 796)。

【0024】

これまでに記載されたように、本発明の化合物はまた、アデノシンA₃受容体に対してよりも、アデノシンA_{2A}受容体に対してより大きな選択性を示す。重ねて、この選択性には、以下で議論されるような有意な利点がある。

10

【0025】

心虚血の間に放出されるアデノシンは、心臓において強力な防護作用を発揮する。アデノシンA₃受容体の活性化がこの防護を媒介することにおいて大きな役割を果たす強い証拠がある (Liang and Jacobson, 1998)。したがっておそらく、アデノシンA₃受容体の持続性の遮断により、何らかの既存の、または発生段階にある (developing) 虚血性心疾患 (例えば、狭心症または心不全) によって生じる合併症が起こる可能性が高まり得る。したがって、アデノシンA₃受容体の拮抗作用に対するアデノシンA_{2A}受容体の拮抗作用についての高度な選択性は、特に、抗パーキンソン病処置においては非常に望ましい特徴であり、その標的となる疾患の集団は、おそらく、高齢者および虚血性心疾患のリスクがある集団である (Liang BT and Jacobson KA (1998). A physiological role of the adenosine A₃ receptor: Sustained cardioprotection. Proc. Natl. Acad. Sci. 95 (12) : 6995 - 9)。

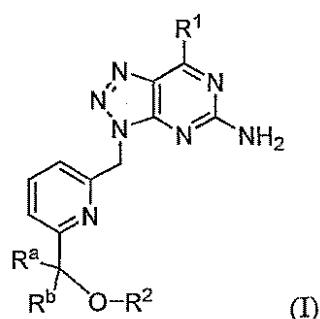
20

【0026】

1つの態様においては、本発明により式(I)の化合物、ならびにそれらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩および溶媒和物が提供される：

【0027】

【化1】



30

式中、

R¹は、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここでは、前記フェニル基またはヘテロアリール基は、アルキル、アルコキシ、ハロ、または-C≡Nで必要に応じて置換され得る；

40

R^aは、Hまたはアルキルである；

R^bは、Hまたはアルキルである；

あるいは、R^aとR^bは、それらに結合した原子と一緒に、3員～8員の飽和もしくは部分的に飽和した炭化水素環を形成するか、または、O、N(R³)、およびSから選択される環構成要素を含む4員～8員の飽和もしくは部分的に飽和した複素環を形成する；

R²は、H、アルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、ここでは、前記アルキルは、ハロ、アルコキシ、またはヘテロシクロアルキルで必要に応じて置換され得る；

ただし、R¹が、フラン-2-イルまたは5-メチル-フラン-2-イルであり、そして

50

R^a と R^b がいずれも H である場合には、 R^2 は、ヘテロシクロアルキル、およびアルキル（ハロ、アルコキシ、もしくはヘテロシクロアルキルによって置換されている）から選択される；

R^3 は、H またはアルキルである；

ここで、

ヘテロアリールは、N、N (R^4)、S、およびO から選択される 1 つもしくは 2 つの環構成要素を含む、5 員もしくは 6 員の芳香環である；

アルキル（またはアルコキシ基のアルキル基）は、10 個までの炭素原子を含む直鎖または分枝した飽和炭化水素である；

ヘテロシクロアルキルは、C 結合したかまたはN 結合した、3 員～10 員の非芳香族の単環であり、ここでは、前記ヘテロシクロアルキル環には、N、N (R^4)、S (O)_q、およびO から別々に選択される 1 個、2 個、もしくは 3 個の環構成要素が含まれる；

R^4 は、H またはアルキルである；

q は、0、1、または 2 である。

【0028】

1 つの態様においては、本発明により、本明細書中で定義される式 (I) の化合物のプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0029】

1 つの態様においては、本発明により、本明細書中で定義される式 (I) の化合物の N 酸化物、またはそれらのプロドラッグもしくは薬学的に許容される塩が提供される。

【0030】

本発明の特定の化合物は、溶媒和された形態（例えば、水和された形態）で存在し得、さらには、溶媒和されていない形態でも存在し得ることが理解されるであろう。本発明には、このような溶媒和された形態が全て含まれると理解されるべきである。

【0031】

1 つの態様においては、本発明により、薬学的に許容される担体と、上記で定義された式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物が提供される。

【0032】

1 つの態様においては、本発明により、障害の処置方法が提供される。この処置方法には、有効用量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、プリン受容体の遮断によって処置することができる障害の処置が必要な被験体に投与する工程が含まれる。

【0033】

1 つの態様においては、本発明により、プリン受容体の遮断によって処置することができる障害の処置に使用される、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0034】

1 つの態様においては、本発明により、プリン受容体の遮断によって処置することができる障害の処置のための医薬品の製造における、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【0035】

前記障害は、プリン受容体の機能亢進と関係し得る。被験体には、アデノシン受容体の遮断が必要であり得る。プリン受容体は、アデノシン A_{2A} 受容体であり得る。前記障害は運動障害であり得る。運動障害は、パーキンソン病、不穏下肢症候群、または夜間ミオクロヌスであり得る。あるいは、運動障害は、薬剤誘発性のパーキンソニズム、脳炎後のパーキンソニズム、中毒によって誘導されたパーキンソニズム、または外傷後のパーキンソン病であり得る。運動障害は、進行性核上性麻痺 (progressive supraneuronal palsy)、ハンチントン病、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、ウィルソン病、ハレルフォルデン・スペツ (Halleforderden-Spatz)

10

20

30

40

50

z) 病、進行性淡蒼球萎縮 (progressive pallidal atrophy) 、ドーパ反応性ジストニー - パーキンソニズム、痙性、あるいは、ジスキネジーを生じる脳幹神経節の他の障害であり得る。

【 0 0 3 6 】

処置には、被験体に、運動障害の処置に有用な追加薬を投与することが含まれ得る。運動障害の処置に有用な追加薬（例えば、L - D O P A またはドーパミンアゴニストなど）が、パーキンソン病の処置に有用な薬物であり得る。障害は、鬱病、認知障害もしくは記憶障害、急性もしくは慢性の疼痛、A D H D 、またはナルコレプシーであり得る。認知障害または記憶障害は、アルツハイマー病であり得る。

【 0 0 3 7 】

1つの態様においては、本発明により、式 (I) の化合物、ならびに、それらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩および溶媒和物のサブセットが提供される。式中、

R¹ は、5 - メチル - フラン - 2 - イル、フェニル、および4 - メチルチアゾール - 2 - イルからなる群より選択される；

R^a は、H またはアルキルである；

R^b は、H またはアルキルである；

あるいは、R^a と R^b が、それらに結合した原子と一緒に、4員～6員の飽和炭化水素環を形成するか、またはO、N (R³) 、およびS から選択される環構成要素を含む、5員もしくは6員の飽和複素環を形成する；

R² は、H、アルキル、アルコキシアルキル - 、またはヘテロシクロアルキルである；ただし、R¹ が、5 - メチル - フラン - 2 - イルであり、そしてR^a と R^b がいずれもH である場合は、R² は、H、アルコキシアルキル - 、またはヘテロシクロアルキルである；

R³ は、H またはアルキルである；

ここでは、ヘテロアリール、アルキル（またはアルコキシ基もしくはアルコキシアルキル基のアルキル基）、およびヘテロシクロアルキルは、先に定義されたとおりである。

【 0 0 3 8 】

本発明にはまた、以下の複数の態様、およびそれらの組み合わせも含まれる。

【 0 0 3 9 】

1つの態様においては、本発明により、R¹ が、フェニルおよびヘテロアリールから選択される式 (I) の化合物が提供される。ここでは、前記フェニルまたは前記ヘテロアリールは、必要に応じて、アルキルもしくはアルコキシで置換され得る。

【 0 0 4 0 】

1つの態様においては、本発明により、R¹ が、フェニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル (imidazoyl) 、オキサゾリル、イソキサゾリル、およびチアゾリルから選択される式 (I) の化合物が提供される。ここでは、それが必要に応じて、アルキルまたはアルコキシで置換され得る。

【 0 0 4 1 】

1つの態様においては、本発明により、R¹ が、フェニル、2 - フラニル、2 - ピロリル、2 - イミダゾリル (imidazoyl) 、2 - オキサゾリル、および2 - チアゾリルから選択される式 (I) の化合物が提供される。ここでは、それが必要に応じて、アルキルまたはアルコキシで置換され得る。

【 0 0 4 2 】

1つの態様においては、本発明により、R¹ が、5 - メチル - フラン - 2 - イル、フェニル、および4 - メチルチアゾール - 2 - イルから選択される式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 4 3 】

1つの態様においては、本発明により、R¹ が、5 - メチル - フラン - 2 - イルである式 (I) の化合物が提供される。

10

20

30

40

50

【0044】

1つの態様においては、本発明により、R^aとR^bが、それらに結合した原子と一緒に、4員～6員の飽和炭化水素環を形成するか、またはOおよびN(R³)から選択される環構成要素を含む、5員もしくは6員の飽和複素環を形成する、式(I)の化合物が提供される。式中、R³は、先に定義されたとおりである。

【0045】

1つの態様においては、本発明により、R^aとR^bが、それらに結合した原子と一緒に、テトラヒドロピリル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、またはシクロヘキシリル環を形成する式(I)の化合物が提供される。

【0046】

1つの態様においては、本発明により、R^aおよびR^bが、Hおよび(C₁～C₆)アルキルから別々に選択される式(I)の化合物が提供される。

10

【0047】

1つの態様においては、本発明により、R^aおよびR^bが、Hおよびメチルから別々に選択される式(I)の化合物が提供される。

【0048】

1つの態様においては、本発明により、R^aとR^bがいずれもHである式(I)の化合物が提供される。

【0049】

1つの態様においては、本発明により、R²が、H、(C₁～C₆)アルキル、およびヘテロシクロアルキルから選択される式(I)の化合物が提供される。ここでは、前記(C₁～C₆)アルキルは、フルオロ、(C₁～C₆)アルコキシ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、およびピペリジニルで必要に応じて置換され得る。

20

【0050】

1つの態様においては、本発明により、R²が、H、(C₁～C₄)アルキル、およびテトラヒドロフラニルから選択される式(I)の化合物が提供される。ここでは、前記(C₁～C₄)アルキルは、フルオロ、(C₁～C₃)アルコキシ、およびテトラヒドロフラニルで必要に応じて置換され得る。

【0051】

30

1つの態様においては、本発明により、R²が、H、およびテトラヒドロフラニルから選択される式(I)の化合物が提供される。

【0052】

1つの態様においては、ヘテロアリールは、1つまたは2つのN原子、または1つのN原子と1つのNR⁴原子、または1つのNR⁴原子と1つのS原子もしくは1つのO原子を含む、5員の芳香環である。式中、R⁴は、先に定義されたとおりである。

【0053】

1つの態様においては、ヘテロシクロアルキルは、C結合した5員もしくは6員の非芳香族の单環である。ここでは、前記環には、NR⁴、およびOから別々に選択される1個または2個の環構成要素が含まれる。式中、R⁴は、先に定義されたとおりである。

40

【0054】

1つの態様においては、本発明により、以下から選択される式(I)の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物が提供される：

7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-[2-イソプロピルオキシエトキシ(2-isopropyl oxyethyl)]オキシメチルピリド-2-イル(pyrid-2-yl)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン；

7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-[1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン；

50

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

S - 7 - フェニル - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - フェニル - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - フェニル - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - フェニル - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシクロプチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - フェニル - 3 - (6 - [メトキシメチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

S - 7 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

S - 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシクロブチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン :

7 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (6 - [メトキシメチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン；

S - 7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン :

7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン :

7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン :

7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロブチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

7-((3-メトキシプロエニル)-3-(6-[1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ピリ

ド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5
- アミン ;
 7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [メトキシメチル] ピリド - 2 - イルメチル)
- 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;
 S - 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 -
イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 ,
5 - d] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペ
ンチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピ
リミジン - 5 - アミン ;
 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピ
ラン - 4 - イル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5
- d] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロプロチル] ピリ
ド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5
- アミン ;
 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロプロチル]
ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5
- アミン ;
 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [メトキシメチル] ピリド - 2 -
イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン
;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [ジフルオロメチルオキシメチル] -
ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン
- 5 - アミン ;
 7 - フェニル - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリド - 2
- イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミ
ン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [2 - エトキシエトキシメチル] ピリ
ド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5
- アミン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 2 - イルメチ
ル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5
- d] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イルメチ
ル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5
- d] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - メトキシ - 1 - メチルエチル]
オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d
] ピリミジン - 5 - アミン ;
 7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリ
ド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5
- アミン ;
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル]
オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d
] ピリミジン - 5 - アミン ;
 S - 7 - (チアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキ
シメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピ
リミジン - 5 - アミン ;
 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエ

10

20

30

40

50

チル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン。

【 0 0 5 5 】

当業者は、上記で同定されたか、または以下の本明細書中に提供される実施例において同定された化合物のそれぞれが、単独で、または他の同定された化合物の任意の組み合わせにおいて、本発明の独自の態様を示すことを理解するであろう。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 6 】

(定義)

用語「アルキル」は先に定義されたとおりであり、以下を含む飽和炭化水素残基を示す 10 :

- 10 個までの原子の直鎖の基 (C₁ ~ C₁₀) 、または 6 個までの原子の直鎖の基 (C₁ ~ C₆) または 4 個までの原子の直鎖の基 (C₁ ~ C₄) 。そのようなアルキル基の例としては、 C₁ - メチル、 C₂ - エチル、 C₃ - プロピル、および C₄ - n - ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

- 3 個 ~ 10 個の原子の分枝した基 (C₃ ~ C₁₀) 、または 7 個までの原子の分枝した基 (C₃ ~ C₇) 、または 4 個までの原子の分枝した基 (C₃ ~ C₄) 。そのようなアルキル基の例としては : C₃ - イソ - プロピル、 C₄ - s e c - ブチル、 C₄ - イソ - ブチル、 C₄ - t e r t - ブチル、および C₅ - ネオ - ペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。 20

【 0 0 5 7 】

用語「アルコキシ」は、以下を含む O - 結合炭化水素残基を示す :

- 1 個 ~ 6 個の原子の直鎖の基 (C₁ ~ C₆) 、または 1 個 ~ 4 個の原子の直鎖の基 (C₁ ~ C₄) 。そのようなアルコキシ基の例としては、 C₁ - メトキシ、 C₂ - エトキシ、 C₃ - n - ブロポキシ、および C₄ - n - ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

- 3 個 ~ 6 個の原子の分枝した基 (C₃ ~ C₆) 、または 3 個 ~ 4 個の原子の分枝した基 (C₃ ~ C₄) 。そのようなアルコキシ基の例としては、 C₃ - イソ - ブロポキシ、および C₄ - s e c - ブトキシ、および t e r t - ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。 30

【 0 0 5 8 】

用語「アルコキシアルキル - 」は、アルキル - O - アルキル - 基であり、ここでは、アルキルは以下に記載されるとおりである。適しているアルコキシアルキル基の例としては、メトキシメチル (C₁ H₃ O C H₂ -) およびエトキシメチル (C₂ H₅ O C H₂ -) が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 9 】

用語「ハロ」は、 Cl 、 F 、 Br 、および I から選択されるハロゲン原子を示す。

【 0 0 6 0 】

用語「ヘテロシクロアルキル」は上記で定義されたとおりである。適しているヘテロシクロアルキル基の例としては、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、モルホリニル、N - メチルモルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル - 1 - オキサイド、チオモルホリニル - 1 , 1 - ジオキサイド、ピペラジニル、N - メチルピペラジニル、アゼピニル オキサゼピニル、ジアゼピニル、および 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジニルが挙げられる。 40

【 0 0 6 1 】

用語「ヘテロアリール」は上記で定義されたとおりである。適しているヘテロアリール基の例としては、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル (i m i d a z o y l) 、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。 50

【0062】

用語「C結合」（例えば、「C結合ヘテロシクロアルキル」の中の「C結合」）は、ヘテロシクロアルキル基が環炭素原子を介して分子の残りの部分に連結させられていることを意味する。

【0063】

用語「N結合」（例えば、「N結合ヘテロシクロアルキル」中の「N結合」）は、ヘテロシクロアルキル基が環窒素原子を介して分子の残りの部分に連結させられていることを意味する。

【0064】

用語「O結合」（例えば、「O結合炭化水素残基」の中の「O結合」）は、炭化水素残基が酸素原子を介して分子の残りの部分に連結させられていることを意味する。 10

【0065】

「アルコキシアルキル-」および「-CN」のような基においては、記号「-」は、分子の残りの部分に対するその基の結合点を示す。

【0066】

「薬学的に許容される塩」は、生理学的または毒物学的に耐えられる塩を意味し、これには、適切である場合には、薬学的に許容される塩基付加塩および薬学的に許容される酸付加塩が含まれる。酸および塩基のヘミ塩（hemisalt）（例えば、ヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩）も形成させることができる。適している塩の概要については、*Stahl and Wermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use」*（Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002）を参照のこと。 20

【0067】

「プロドラッグ」は、代謝手段によって（例えば、加水分解、還元、または酸化によって）インピボで本発明の化合物に変換させることができる化合物をいう。プロドラッグを形成させるために適している基は、「The Practice of Medical Chemistry」，第2版，pp 561-585（2003）およびF.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379に記載されている。 30

【0068】

本発明の化合物は、溶媒和されていない形態および溶媒和された形態の両方で存在し得る。用語「溶媒和物」は、本発明の化合物と化学量論量の1種類または複数の薬学的に許容される溶媒分子（例えば、エタノール）を含む分子錯体を記載するように、本明細書中で使用される。用語「水和物」は、溶媒が水である場合に使用される。

【0069】

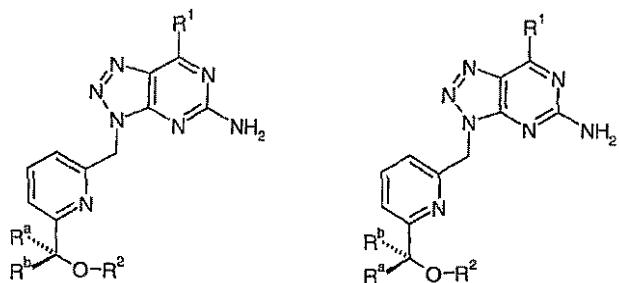
本発明の化合物が、1種類以上の幾何学的異性体、光学異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、および互変異性体の形態で存在する場合には、これには、シス型およびトランス型、E型およびZ型、R型、S型、およびメソ型（meso-form）、ケト型およびエノール型が含まれるが、これらに限定されない。特定の化合物に関して記載されていない限りは、このような異性体の形態の全てが含まれ、これにはラセミ体およびそれらの他の混合物が含まれる。適切である場合には、そのような異性体は、公知の方法（例えば、クロマトグラフィー技術および再結晶化技術）の応用または採用によってそれらの混合物から分離することができる。適切である場合には、そのような異性体は、公知の方法（例えば、不斉合成）の応用または採用によって調製することができる。 40

【0070】

例えば、置換基R^aおよびR^bの特定の組み合わせを使用することにより、以下のような本発明のキラル化合物を生成することができる：

【0071】

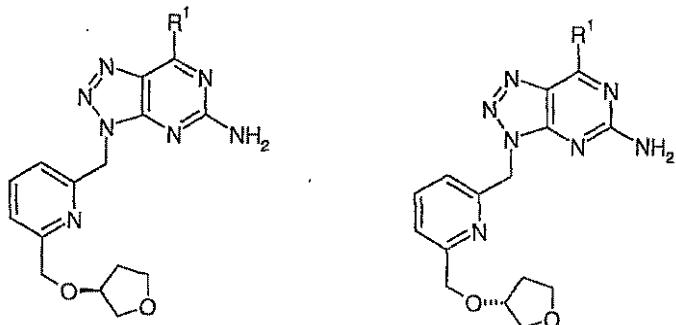
【化2】



同様に、特定のR²置換基を使用することにより、以下のような本発明のキラル化合物を生成することができる： 10

【0072】

【化3】



20

本発明の文脈においては、本明細書中での「処置」との言及には、治療的処置、緩和的処置、および予防的処置との言及が含まれる。

【0073】

(治療への応用)

本発明の化合物は、プリン受容体アンタゴニストとして（例えば、アデノシンA_{2A}アンタゴニストとして）有用である。 30

【0074】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩はまた、プリン受容体アンタゴニストとして（例えば、アデノシンA_{2A}アンタゴニストとして）も適している。 30

【0075】

本発明の化合物は、プリン受容体（特に、アデノシン受容体、より具体的には、アデノシンA_{2A}受容体）の遮断が有効であり得る障害を処置または予防するために使用することができる。これらの化合物は、そのような処置が必要な被験体に投与することができる。例えば、有効用量の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを被験体に投与することができる。障害は、プリン受容体の機能亢進によって引き起こされ得る。

【0076】

特に興味深い障害としては、プリン受容体（特に、アデノシン受容体、より具体的には、アデノシンA_{2A}受容体）の遮断が有効であり得る障害が挙げられる。これらには、運動障害、例えば、パーキンソン病、薬剤誘発性のパーキソニズム、脳炎後のパーキソニズム、中毒（例えば、MIP、マンガン、一酸化炭素）によって誘導されたパーキソニズム、および外傷後のパーキンソン病（パンチ・ドランカー症候群（punch-drunk syndrome））が含まれる。 40

【0077】

プリン受容体の遮断が有効であり得る他の運動障害としては、進行性核上性麻痺、ハンチントン病、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、ウィルソン病、ハレルフォルデン・スペツツ（Haller-Rordan-Spatz）病、進行性淡蒼球萎縮、ドーパ反応性ジストニー・パーキソニズム、痙攣、または異常な動作もしくは姿勢を生じる脳幹神 50

経節の他の障害が挙げられる。本発明はまた、オン・オフ現象を起こしているパーキンソン病；すくみ足（薬効時間短縮（end of dose deterioration））を伴うパーキンソン病；および顕著なジスキネジーを伴うパーキンソン病の処置にも有効であり得る。

【0078】

式（I）の化合物は、運動障害の処置に有用な1種類または複数の追加薬（例えば、L-DOPAまたはドーパミンアゴニスト）と組み合わせて使用され得るか、あるいは投与され得る。これらの成分は、同時投与もしくは連続投与される同じ処方物または別の処方物中にある。

【0079】

プリン受容体（特に、アデノシン受容体、より具体的には、アデノシンA_{2A}受容体）の遮断が有効であり得る他の障害としては、以下が挙げられる：急性または慢性の疼痛（例えば、神経障害性の疼痛、ガンの痛み、三叉神経痛、偏頭痛、および頭部の痛みと関係がある他の症状、一次および二次痛覚過敏、炎症性の痛み、侵害受容性疼痛、脊髄癆、幻肢痛、脊髄損傷の痛み、中心性疼痛、疱瘡後痛、およびHIVの痛み）；気分障害（例えば、双極性障害、季節性情動障害、鬱病、躁鬱病、非定型鬱病、および単一抑鬱性（monodpressive）疾患）を含む情動障害；大脳皮質基底核変性症、脱髓疾患（多発性（multiple）硬化症、多発性（disseminated）硬化症）、フリートライヒ運動失調、運動神経疾患（筋萎縮性側索硬化症、進行性球萎縮）、多系統萎縮症、脊髄症、神経根障害、末梢神経障害（糖尿病性神経障害、脊髄ろう、薬物誘導性神経障害、ビタミン欠乏症）、全身性エリテマトーデス、肉芽腫性疾患、オリーブ橋小脳萎縮、進行性淡蒼球萎縮、進行性核上性麻痺、痉挛性を含む中枢および末梢神経系の変性障害；精神分裂病および関連する精神病；認知症、アルツハイマー病、前頭側頭骨痴呆、多発梗塞性認知症、AIDS認知症、ハンチントン病に付随する認知症、レーヴィ小体認知症、老人性認知症、年齢と関係がある記憶障害、認知症と関係がある認識障害、コルサコフ症候群、ブジラン（pugilism）認知症に伴う認識障害；注意障害（例えば、注意欠陥過活動性障害（ADHD）、注意欠陥障害、微小脳機能不全、脳損傷小兒症候群、小兒期多動反応、および過活動小兒症候群）；外傷性脳損傷、神経外科（neurosurgery）（外科性損傷）、頭部外傷に対する神経防護、上昇した頭蓋内圧、大脳性浮腫、水頭症、脊髄損傷を含む中枢神経系の損傷；一過性脳虚血発作、脳卒中（血栓性脳卒中、虚血性脳卒中、塞栓性脳卒中、出血性脳卒中、ラクナ脳梗塞）、クモ膜下出血、大脳血管痙攣、発作に対する神経防護作用、周産期仮死、溺死、心拍停止、硬膜下血腫を含む脳虚血；心筋虚血；筋肉虚血；睡眠障害（例えば、過眠症およびナルコレプシー）；眼性障害（例えば、レチナール虚血再灌流障害および糖尿病性神経障害）；心臓血管障害（例えば、跛行および低血圧）；ならびに糖尿病およびそれらの合併症。

【0080】

（合成方法）

式（I）の化合物は、従来の合成方法にしたがって調製され得る。例えば、式（I）の化合物は、反応スキーム1に説明されるような方法によって合成され得る。このスキームにおいては、Rは、-（CR^aR^b）-O-R²を示す。

【0081】

反応スキーム1

【0082】

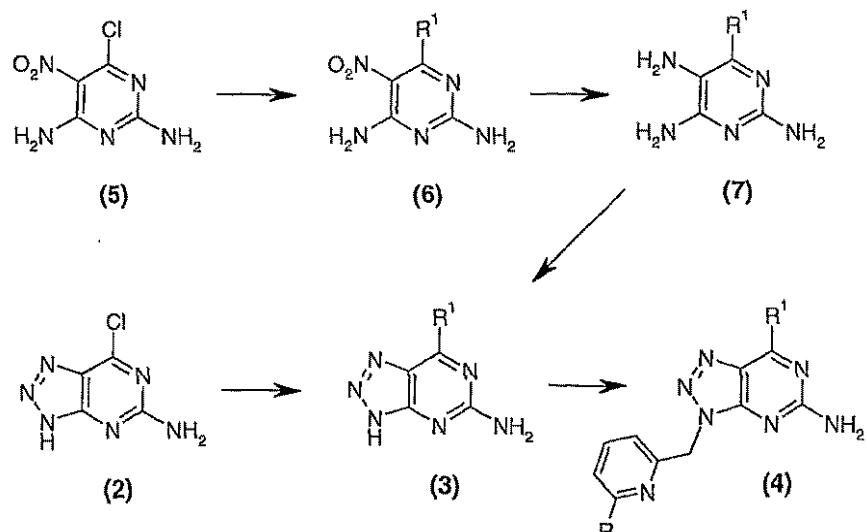
10

20

30

40

【化4】



式(4)の化合物は、式(3)の化合物から、標準的な方法（例えば、適切な塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下での、適切なアルキルハライドまたは置換されたアルキルハライド（例えば、アリールアルキルハライド）との反応）によって、調製され得る。

20

【0083】

式(3)の化合物は、公知の式(2)のクロロ化合物から、標準的な方法（例えば、フェニルまたはヘテロアリールのカップリング反応）によって、調製され得る。適しているフェニルまたはヘテロアリールのカップリング反応としては、適切な触媒（例えば、パラジウム錯体）の存在下での、適切なフェニルボロン酸誘導体もしくはヘテロアリールボロン酸誘導体、フェニルトリアルキルスタンナン誘導体もしくはヘテロアリールのトリアルキルスタンナン誘導体、またはフェニル亜鉛ハライド誘導体もしくはヘテロアリール亜鉛ハライド誘導体との反応が挙げられる。

【0084】

式(3)の化合物はまた、式(7)の化合物から、標準的な方法（例えば、亜硝酸イソアミルまたは亜硝酸ナトリウムでの処理）によって、調製され得る。式(7)の化合物は、文献において公知であるか、または式(6)の化合物から、標準的な方法（例えば、適切な触媒（例えば、Pd）の存在下での水素での還元）によって調製され得るかのいずれかである。式(6)の化合物は、文献において公知であるか、または公知の式(5)の化合物から、標準的な方法（例えば、上記のフェニルまたはヘテロアリールのカップリング反応）によって調製され得るかのいずれかである。

30

【0085】

式(I)の化合物はまた、標準的な方法（例えば、反応スキーム2で説明される方法）によっても合成され得る。このスキームにおいては、Rは、 $-(CR^aR^b)-O-R^2$ を示す。

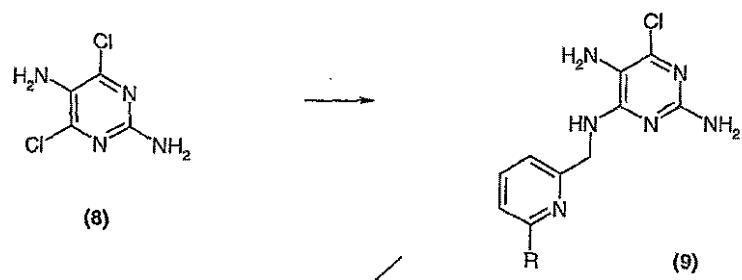
40

【0086】

反応スキーム2

【0087】

【化5】



式(4)の化合物は、式(10)の化合物から、標準的な方法（例えば、上記のフェニルまたはヘテロアリールのカップリング反応）によって、調製され得る。式(10)の化合物は、文献に記載されている方法に類似する方法によって調製され得る。例えば、式(10)の化合物は、式(9)の化合物から、標準的な方法（例えば、亜硝酸イソアミルまたは亜硝酸ナトリウムでの処理）によって調製され得る。式(9)の化合物は、文献に記載されている方法（例えば、高温での、適切な溶媒中での、適切なアミンでの式(8)の化合物の処理）によって調製され得る。

【0088】

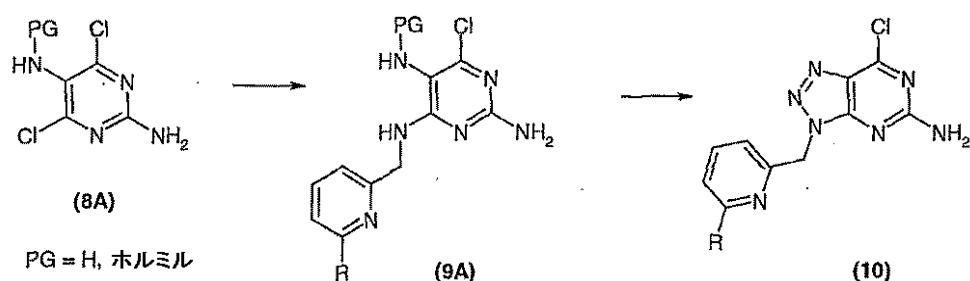
式(10)の化合物はまた、反応スキーム2の改良バージョンによっても調製され得る。ここでは、反応スキーム2Aに示されるように、化合物(8)の5-アミノ基が保護される。このスキームにおいては、Rは $- (C R^a R^b) - O - R^2$ を示し、PGは保護基を示す。

【0089】

反応スキーム2A：

【0090】

【化6】



式(10)の化合物は、式(9A)の化合物から、標準的な方法（例えば、亜硝酸イソアミルまたは亜硝酸ナトリウムでの処理）によって調製され得る。式(9A)の化合物は、例えば、高温での、適切な溶媒中での、適切なアミンでの式(8A)の化合物の処理のような方法によって調製され得る。

【0091】

式(I)の化合物はまた、標準的な方法（例えば、反応スキーム3に例示される方法）によっても合成され得る。このスキームにおいては、Rは $- (C R^a R^b) - O - R^2$ を示す。

10

20

30

40

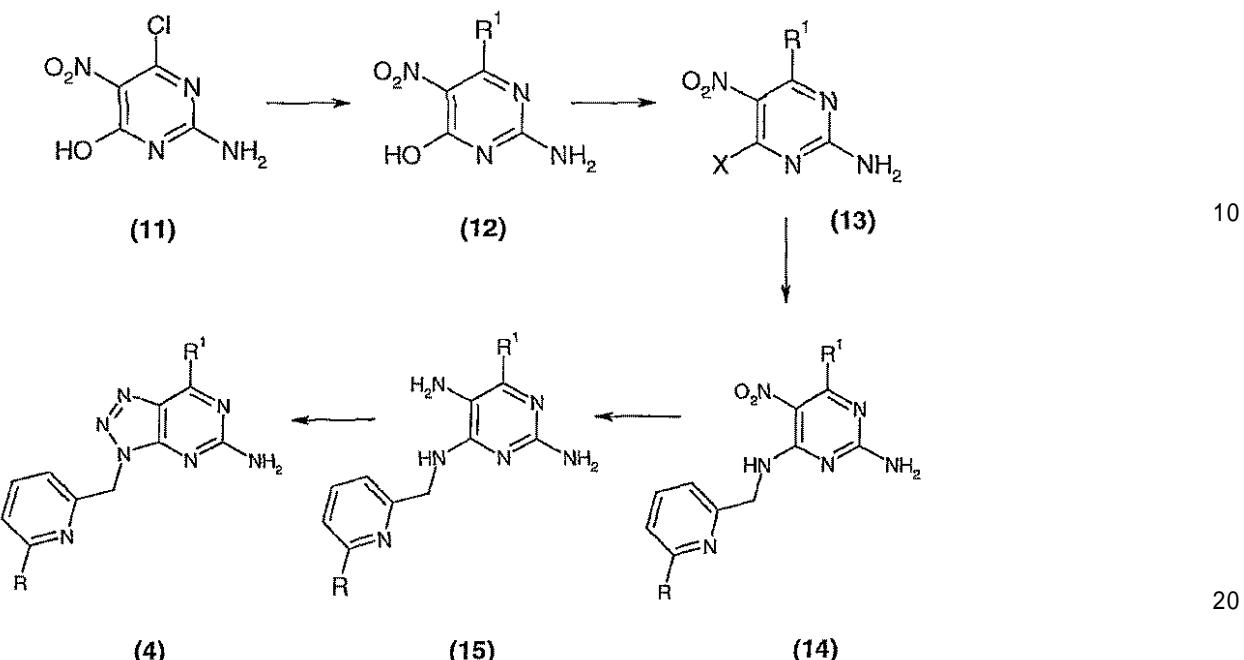
50

【0092】

反応スキーム3

【0093】

【化7】



式(4)の化合物は、式(15)の化合物から、標準的な方法（例えば、亜硝酸イソアミルでの処理）によって、調製され得る。式(15)の化合物は、式(14)の化合物から、標準的な方法（例えば、適切な触媒（例えば、Pd）の存在下での水素での還元）によって調製され得る。式(14)の化合物は、Xが適切な脱離基（例えば、トシラート基またはトリフラーート基）である式(13)の化合物から、標準的な方法（適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下での、適切なアミンでの処理）によって調製され得る。Xが適切な脱離基である式(13)の化合物は、文献において公知であるか、または式(12)の化合物から、標準的な方法（例えば、適切な塩基（例えば、トリエチルアミンまたは2,6-ジメチルピリジン）の存在下での、トシリクロライドまたはトリフリック（triflic）無水物での処理）によって調製され得るかのいずれかである。式(12)の化合物は、文献において公知であるか、または公知の式(11)の化合物から、標準的な方法（例えば、上記のようなフェニルまたはヘテロアリールのカップリング反応）によって調製され得るかのいずれかである。

【0094】

式(I)の化合物は、無機酸もしくは有機酸、および無機塩基もしくは有機塩基に由来する薬学的に許容される塩の形態で使用され得る。このような酸塩としては以下が挙げられる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脑酸塩、樟脑スルホン酸塩、シクロペニタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩化水素塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシエタансルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩（pectinate）、過硫酸塩、3-フェニル-プロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トシリ酸塩、およびウンデカン酸塩。塩基塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）、有機塩基との塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン塩）、N-メチル-D-グルカミン、ならびに、アミノ酸との塩（例えば、ア

10

20

30

40

50

ルギニン、リジンなどとの塩)などが挙げられる。また、塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル(例えば、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、および塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、および臭化ブチル、ならびに、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、およびヨウ化ブチル)、ジアルキル硫酸塩(例えば、ジメチル硫酸塩、ジエチル硫酸塩、ジブチル硫酸塩、およびジアミル硫酸塩)、長鎖ハロゲン化物(例えば、塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、および塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、および臭化ステアリル、ならびに、ヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、およびヨウ化ステアリル)、ハロゲン化アルキル(例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル)などの薬剤で四級化することができる。水溶性もしくは油溶性、または水分散性もしくは油分散性の生成物が、これによつて得られる。

【0095】

化合物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、直腸内に、経鼻的に、口腔的に、経膣的に、または埋め込まれたレザーバを介して投与され得る医薬組成物に処方することができる。用語「非経口」には、本明細書で使用される場合は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、および頭蓋内への注射または注入技術が含まれる。

【0096】

薬学的組成物には、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される誘導体が、任意の薬学的に許容される担体と共に含めることができる。用語「担体」には、本明細書で使用される場合は、許容されるアジュvantおよびビヒクルが含まれる。本発明の薬学的組成物において使用され得る薬学的に許容される担体としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質(例えば、ヒト血清アルブミン)、緩衝剤物質(例えば、リン酸塩)、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0097】

薬学的組成物は、滅菌の注射用調製物、例えば滅菌の注射用の水性または油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤と懸濁化剤を使用して、当該技術分野で公知の技術によって処方され得る。滅菌の注射用調製物は、毒性のない非経口で許容される希釈剤または溶媒中の、滅菌の注射用溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液であり得る。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒としては、水、リンガー溶液、および等張性の塩化ナトリウム溶液が挙げられる。加えて、滅菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として通常用いられる。この目的のためには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性不揮発性油が使用され得る。脂肪酸(例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体)は、注射剤の調製に有用であり、また、天然の薬学的に許容される油(例えば、オリーブ油またはヒマシ油、特に、それらのポリオキシエチル化バージョン)も同様に有用である。これらの油溶液または懸濁液には、長鎖アルコール希釈剤または分散剤も含まれ得る。

【0098】

薬学的組成物は、任意の経口で許容される剤形で投与することができる。このような剤形としては、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0099】

経口で使用される錠剤の場合には、一般的に使用される担体として、乳糖およびトウモロコシデンプンが挙げられる。滑沢化剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)も通常添

10

20

30

40

50

加される。カプセル形態での経口投与用については、有用な希釈剤として、乳糖および乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁液が経口での使用に必要とされる場合は、有効成分は、乳化剤および懸濁化剤と混合される。所望される場合は、特定の甘味剤、香味剤、または着色剤も添加され得る。

【0100】

あるいは、薬学的組成物は、直腸内投与用の坐剤の形態で投与され得る。これらは、上記薬剤を、室温では固体であるが直腸の温度では液体である適切な無刺激性の賦形剤と混合することによって調製することができ、従って、直腸で溶けて薬物を放出することになる。このような材料としては、カカオ脂、ミツロウおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

10

【0101】

薬学的組成物はまた、特に処置の標的に、局所投与により容易に到達可能な領域または器官を含む場合（眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含む）に局所投与することができる。適切な局所用処方剤は、これらの領域または器官の各々について容易に調製される。

【0102】

下部腸管についての局所投与は、直腸坐剤処方物（上記を参照のこと）において、または適している浣腸処方剤において行うことができる。局所経皮パッチもまた使用され得る。

【0103】

局所投与については、薬学的組成物は、1種類または複数の担体中に懸濁または溶解させられた有効成分を含む適切な軟膏に処方することができる。本発明の化合物の局所投用の担体としては、鉛油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、および水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、薬学的組成物は、1種または複数の薬学的に許容される担体中に懸濁または溶解させられた有効成分を含有する適切なローション剤またはクリーム剤に処方することができる。適切な担体としては、鉛油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0104】

眼用については、薬学的組成物は、塩化ベンジルアルコニウムのような保存剤を含むはまたは保存剤を含まないかのいずれかである、pHが調整された滅菌の等張性生理食塩水中の微粒子化懸濁液として、または好ましくは、pHが調整された滅菌の等張性生理食塩水中の液剤として処方され得る。あるいは、眼用については、薬学的組成物はワセリンのような軟膏中に処方され得る。

30

【0105】

薬学的組成物は、噴霧器、乾燥粉末吸入器、もしくは計量式服用量吸入器を使用して、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、薬学的処方の分野で周知の技術に従って調製され、また、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、生体利用率を高める吸収促進剤、フッ化炭素、および／または他の従来の可溶化剤もしくは懸濁化剤を用いて、生理食塩水中の液剤として調製され得る。

40

【0106】

単一の剤形を生成させるための担体材料と混合され得る有効成分の量は、処置される宿主、および特定の投与態様に応じて様々であろう。しかしながら、何れの特定の患者に対する特別な投与量および処置投与計画も、用いられる特定化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与期間、排泄率、薬物の組み合わせ、および処置を行う医師の判断、ならびに処置される特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存するであろうことが理解されるべきである。有効成分の量もまた、治療剤か予防剤か、また存在するならば、同時投与される成分に依存し得る。

【0107】

50

薬学的組成物には、有効量の式(Ⅰ)の化合物を含めることができる。有効量は、処置される患者に対して治療効果をもたらすために必要な量と定義され、阻害剤の性質、患者の大きさ、処置の目標、処置される病状の性質、使用される特定の薬学的組成物、および処置を行う医師の判断のような様々な要因に依存するであろう。参考に、Freireichら、Cancer Chemother. Rep. 1966, 50, 219、およびScientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardeley, N.Y., 1970, 537を参照されたい。1日あたり約0.001～約100mg/kg体重の間、好ましくは1日あたり約0.1から約10mg/kg体重の間の有効成分である化合物という投与量レベルが有用である。

【0108】

10

以下の実施例は、説明の目的のためのものにすぎず、限定するようには意図されない。

【実施例】

【0109】

(実施例1)

S - 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

2 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 4 - ピリミジノール

250mL(5倍容量)の濃硫酸を、1000mLの丸底フラスコの中で攪拌した(22)。これに、2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - ピリミジノール(50g)を少しづつ添加した。早い段階で添加することによって(with early additions)温度は迅速に上昇し、40の温度で安定化した。遅い段階での添加によっては、温度に対する影響は少なく、最高でおよそ45が記録された。発煙硝酸(45mL、0.9倍容量)の添加の前に、この混合物を(氷浴を使用して)20に冷却した。およそ1.5mLの少しづつ(ピペット容量を反映している)で、硝酸を一定速度で一滴ずつ添加した(各部の間はおよそ1分)。早い段階での添加は、温度に対して最も大きな効果があり、発熱を制御することにより、およそ26の温度に到達し、その後、氷浴の影響下で20に戻した。遅い段階での添加はほとんど影響がなく、温度はおよそ21で維持された。45mLの発煙硝酸をこの方法で添加した後、この混合物を2時間攪拌した(この間に、氷浴を除去し、温度はおよそ22の室温で安定化した)。この混合物全てを、攪拌されている氷/水(1200mL)に注ぎ、減圧下で濾過すると、黄色い固体が得られた。この生成物を、水(600mL)、エタノール(600mL)、およびジエチルエーテル(600mL)で連続して洗浄した。この方法により、63.5g(98%の収率)の必要なニトロ - ピリミジノールを得た。

20

【0110】

30

2 - アミノ - 6 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 5 - ニトロ - 4 - ピリミジノール(12)

1100mL(22倍容量)のテトラヒドロフランと550mL(11倍容量)の炭酸ナトリウム水溶液の二相溶媒混合物を、3000mLの三口丸底フラスコ中で22で攪拌した。これに対して、2 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - ニトロ - 4 - ピリミジノール(11)を少量ずつ添加した。得られた黄色の溶液を、およそ30mLのTHF中の5 - メチルフラン - 2 - ボロン酸の溶液(0.43mol、最初は2当量の2 - メチルフラン)で処理した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5%、0.0072モル、8.32g)を添加し、この反応混合物を70の温度に3時間かけて加熱した。反応混合物を22に冷却した。この時点で少しにごりが現れた。この混合物全てを濾過し、減圧下で濾液を減量して(reduced in vacuo)テトラヒドロフラン相を除去し、アルカリ性の水相(alkaline aqueous phase)を残した。1000mL(20倍容量)の酢酸エチルを添加し、混合物を15分間激しく攪拌した(この工程は、中性の混入物質、特に、トリフェニルホスフィンオキサイドを洗い流すために行った)。水相と有機相を分離させ、有機相を炭酸ナトリウム水溶液(800

40

50

m L) で逆抽出した。合わせて 1 つにした水相を、氷浴を使用して冷却し、pH 7 になるように (HCl の一滴ずつの添加によって) 酸性化させた。得られた鮮やかな黄色の沈殿を減圧下で濾過し、水で洗浄し、そして 40 °C で乾燥させた。この方法により、37.8 g (67%) の必要な生成物が得られた。

【0111】

5 - メチルフラン - 2 - ボロン酸

1000 mL (25 倍容量) の無水テトラヒドロフランを、2000 mL の三口フラスコ中で、窒素雰囲気下で 22 °C で攪拌した。41.16 mL (0.43 mol) の 2 - メチルフランを添加し、続いて 65 mL (0.43 モル、1 当量) の N,N,N',N' - テトラメチルエチレンジアミンを添加した。この溶液を -78 °C に冷却し、n - プチルリチウム (1 当量、172 mL、ヘキサン中の 2.5 M の溶液) で一滴ずつで処理した。この溶液を、-78 °C でさらに 15 分間攪拌し、その後、ゆっくりと 22 °C に温めた。ホウ酸トリメチル (2 当量、0.86 モル、96.4 mL) の一滴ずつの添加の前に、この溶液を再び -78 °C に冷却した。再度、この溶液を 22 °C までゆっくりと温めた。新しく形成したボロン酸エステルの加水分解を、メタノール : 水 (9 : 1、280 mL) の添加によって行った。15 分後、この溶液全てを減圧下で減量すると黄色 / 白色固体が残った。完全な加水分解を確実にするために、この固体を別のメタノール (100 mL) 中にとり、減圧下で 4 回減量すると、最終的に暗いオレンジ色の粗残留物が残った。この残留物を、およそ 30 mL の THF 中にとり、上記に詳細に記載した Suzuki カップリングに直接使用した。使用した 2 - メチルフランの初期量は、2 当量のピリミジノール出発物質に相当する。

【0112】

4 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 5 - ニトロ - 6 - (p - トルエンスルホニル (sulphonyl) オキシ) ピリミジン - 2 - アミン (13)

フレームドライさせた (frame-dried) 三口フラスコ中にある、乾燥アセトニトリル (800 mL、40 倍容量) 中の 2 - アミノ - 6 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 5 - ニトロ - 4 - ピリミジノール (12) (20.96 g、0.089 mol) の攪拌懸濁液を、22 °C で、トリエチルアミン (27.24 mL、0.196 モル、2.2 当量) で処理した。得られたトリエチルアミン塩は、反応溶媒中では明らかに不溶性であり、濃い黄色の沈殿が現れていた。この混合物を 50 °C の温度に加熱し、少量ずつの塩化パラ - トルエンスルホニル (18.57 g、0.097 モル、1.1 当量) で処理した。黄色の沈殿は、すぐに暗いオレンジ色 / 茶色の溶液に変わった。50 °C での攪拌をさらに 3.5 時間続け、その時間の後、LC - MS および TLC (1 : 1 の EtOAc : イソ - ヘキサン) 分析が反応の完了を示した。この反応混合物を 22 °C に冷却し、減圧下で減量すると、薄茶色の固体が得られた。これをジクロロメタン (800 mL、40 倍容量) 中に溶解させ、1.2 M の塩酸水溶液で 2 回洗浄した。有機画分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で減量すると、クリーム色の固体が得られた。トルエンでのトリチュレーション (trituration) は、過剰な塩化トリルを取り除くことにおいて効果的であり、これにより、必要なトリル化生成物 (化合物 13) が灰色がかかった白色の固体として得られた。40 °C で乾燥させると、22.33 g (65% の収率) が残った。

【0113】

(S) - {6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチルアミノ} - 4 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 5 - ニトロピリミジン - 2 - アミン

乾燥ジメトキシエタン (1100 mL、40 倍容量) 中の 4 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 5 - ニトロ - 6 - (p - トルエンスルホニル (sulphonyl) オキシ) ピリミジン - 2 - アミン (13) (26.3 g、0.067 mol) の攪拌溶液を、密閉したフレームドライさせた三口フラスコの中で、乾燥 DME 中の (S) - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシメチル) - 2 - ピリジンメタンアミン (16.72 g、0.080 モル、1.2 当量) の溶液で処理した。この溶液を、続いて、トリエチルアミン (27.96 mL、0.201 モル、3 当量) で処理し、50 °C の温度に温めた。18 時間後、

L C - M S 分析は、反応がおよそ 90 % 完了していることを示した (TLC (1 : 1 の EtOAc : イソ - ヘキサン) は、出発物質が残留していることを示した。さらにトリエチルアミンを添加しても、またさらに長い反応時間によっても、それ以上の反応を行わることはできなかった)。この反応混合物を 22 ℃ に冷却し、1.25 M の HCl (水溶液) (1200 mL) に注いだ。これに対して、酢酸エチル (1000 mL) を添加し、この混合物を 15 分間激しく攪拌した。水相を分離させ、2 M の炭酸ナトリウム水溶液を使用して中和した。得られた鮮やかな黄色の沈殿を濾過し、水で洗浄し、40 ℃ で乾燥させた。この方法により、24.61 g (86 % の収率) の必要な生成物が得られた。

【0114】

(S) - 3 - { 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル} - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン 10

エタノール (900 mL、37 倍容量) 中の (S) - { 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチルアミノ} - 4 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 5 - ニトロピリミジン - 2 - アミン (4) (24 g、0.056 モル) の攪拌懸濁液に対して、酸化白金 (IV) (結晶、1.27 g、0.0056 モル、10 % 当量) を添加した。このフラスコから十分に空気を抜き (thoroughly evacuated)、水素雰囲気下に置いた。22 ℃ で 18 時間の後、上記の出発物質の懸濁液は、ここでは、トリアミン (TLC と粗製 (crude) ¹H NMR によって確認した) の暗色の溶液であった。この溶液を、セライトのパッドを通して濾過し、ろ液を濃 HCl (30 mL) で酸性化させた。この酸性溶液を 0 ℃ に冷却し、硝酸ナトリウムの水溶液 (15.46 g、0.224 モル、4 当量、60 mL の H₂O) で一滴ずつで処理した。この溶液を 0 ℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (およそ pH 8) を使用して塩基性化させた。エタノール溶媒を減圧下で除去すると、残っている水性画分から生成物の沈殿が生じた。薄茶色の固体を濾過し、40 ℃ で乾燥させた。この方法により、20.62 g (90 % の収率) の副題化合物がおよそ 95 % の純度で得られた。 20

【0115】

(実施例 1A : S - 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン、別の合成方法) 30

(S) - 2 - プロモメチル - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシメチル) ピリジン

2,6 - ビス (プロモメチル) ピリジンと (S) - テトラヒドロフラン - 3 - オールから、実施例 32 の最終工程について記載するアルキル化法によって調製すると、副題化合物 (24 %) が得られた; NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 7.70 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.34 (1H, d, J 7.5 Hz), 4.67 - 4.59 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.31 - 4.26 (1H, m) 3.98 - 3.81 (4H, m), 2.11 - 1.99 (2H, m); (M+H)⁺ 272, 274. 40

【0116】

(S) - 3 - { 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル} - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンと (S) - 2 - プロモメチル - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシメチル) ピリジンから、実施例 36 に記載するアルキル化法によって調製した。

Mp : 207.4 - 207.8 ; IR _{max} (DR) / cm⁻¹ 350

514, 3294, 3170, 2938, 2868, 1631, 1609,
 1576, 1540, 1498, 1459および1431; NMR_H (4
 00 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.
 78 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J 8.0
 Hz), 7.27 (2H, br s), 7.05 (1H, d, J 8.
 0 Hz), 6.52 - 6.50 (1H, m), 5.74 (2H, s)
 , 4.51 - 4.44 (2H, m), 4.23 - 4.20 (1H,
 m), 3.76 - 3.61 (4H, m), 2.46 (3H, s), 1.
 94 - 1.89 (2H, m); (M+H)⁺ 408; C₁₆H₁₅N₇
 O + 2 HCl + 1.5 H₂Oに対する分析計算値: C, 45.62;
 H, 4.79; N, 23.27. 実測値: C, 45.63; H, 4.7
 1; N, 23.14. 10

【0117】

(R)-3-{6-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシメチル]ピリジン-2-
 イルメチル}-7-(5-メチル-2-フリル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4
 ,5-d]ピリミジン-5-イルアミン

7-(5-メチル-2-フリル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピ
 リミジン-5-イルアミンと(R)-2-プロモメチル-6-(テトラヒドロフラン-3
 -イルオキシメチル)ピリジンから、実施例36に記載するアルキル化法によって調製した。 20

【0118】

mp: 169.7 - 170.6; IR_{max} (DR)/cm⁻¹ 351
 4, 3294, 3171, 2940, 2867, 1632, 1574, 1
 540, 1496, 1457および1431; NMR_H (400 MHz,
 DMSO) 7.88 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.78 (1H,
 t, J 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.
 27 (2H, br s), 7.05 (1H, d, J 8.0 Hz),
 6.52 - 6.50 (1H, m), 5.74 (2H, s), 4.51
 - 4.44 (2H, m), 4.23 - 4.20 (1H, m), 3.7
 6 - 3.61 (4H, m), 2.46 (3H, s), 1.94 - 1
 .89 (2H, m); (M+H)⁺ 408. 30

【0119】

(実施例1B: S-7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-[テトラヒドロ
 フラン-3-イル]オキシメチルピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン、別の合成方法)

2-クロロメチルピリジン

2-クロロメチルピリジンHC1 (120g, 0.732モル、1当量)を、500mLの脱塩水中に溶解させた。固体のNaHCO₃ (67.60g, 0.805モル、1.1当量)を、小分けにして添加し、この混合物を、気体の発生が止まるまで攪拌した。遊離の塩基を2×800mLの酢酸エチル中に抽出した。合わせて1つにした抽出物を300mLの飽和食塩水で抽出し、蒸発させると、副題化合物 (90.43g, 97%)が赤色の油として得られた。 40

【0120】

(S)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシメチル)ピリジン

窒素流(nitrogen-line)下にある三口フラスコに、カニューレ(cannule)を通じて無水THF (600mL)をチャージした。NaH(鉱油中の60%分散液、21.16g、0.529モル、1.5当量)を激しく攪拌しながらこの溶媒中に懸濁させた。(S)-(+) - 3-ヒドロキシテトラヒドロフラン (34.14g、0.388モル、1.1当量)を添加し、室温で30分間攪拌した。2-クロロメチルピリジン (1a; 45.00g、0.353モル、1等量)を滑らかに添加し、この混合物を還

流させながら 16 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、520 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。THF を減圧下で除去し、水性の残留物を 2 × 800 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせて 1 つにした有機抽出物を、250 mL の飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させて乾燥させた。茶色の油状の残留物を 520 mL のアセトニトリル中にとり、残っている鉛油を 330 mL のヘキサンで抽出した。アセトニトリルを減圧下で蒸発させると茶色の残留物が残った（収率 87%）；LC-MS 保持時間 1.22 分；(M+H)⁺ 180。

【0121】

(S)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシメチル)ピリジン-1-オキサイド

(S)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシメチル)ピリジン (110.33 g、0.616 モル、1 当量) を 900 mL の DCM 中に溶解させ、氷浴中で冷却した。3-クロロペルオキシ安息香酸 (151.77 g、0.677 モル、1.1 当量) を添加し、この溶液を室温に温め、一晩攪拌した。K₂CO₃ (85.09 g、0.616 モル、1 当量) を固体として添加し、2 時間攪拌した。白色の沈殿を濾別し、フィルター-ケーキ (filter cake) をジクロロメタンで洗浄した。さらに別の K₂CO₃ (85.09 g、0.616 モル、1 当量) を濾液に添加し、3 日間攪拌した。白色固体を濾別し、濾液を蒸発させると、副題化合物 (119.62 g、99%) が黄色い油として得られた；LC-MS 保持時間 1.27 分；(M+H)⁺ 196。

【0122】

(S)-6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシメチル)ピリジン-2-カルボニトリル

(S)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシメチル)ピリジン-1-オキサイド (24.08 g、0.123 モル、1 当量) を無水 DCM (400 mL) 中に溶解させた。N,N-塩化ジメチルカルバミル (19.89 g、0.185 モル、1.5 当量) を添加し、続いてシアノ化トリメチルシリル (18.35 g、0.185 モル、1.5 当量) を添加した。この溶液を 40 度で 24 時間攪拌した（溶液は赤色に変わった）。この反応物を室温に冷却し、その後、2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (80 mL) を添加し、一晩攪拌した。乳濁物を濾別すると、白色の沈殿が残った。これらの層を分離させ、有機層を蒸発させると、茶色の油が残った。これを酢酸エチル (160 mL) に溶解させ、2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (160 mL) を添加し、2 時間攪拌した。これらの層を分離させ、有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして蒸発させると、茶色の油が得られた；LC-MS 保持時間 1.82 分；(M+H)⁺ 205。

【0123】

(S)-6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシメチル)-2-ピリジンメタンアミン

(S)-6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシメチル)ピリジン-2-カルボニトリル (0.206 モル、1 当量) を、ボラン (THF 中 1 M、290 mL、0.290 モル、3 当量) に対して、0 度、窒素下で添加した。その後、これらの反応物を加熱して 5 時間還流させ、室温に冷却し、100 mL のメタノール（発熱性）でクエンチし、蒸発させた。2 M の HCl 水溶液 (310 mL) (pH 1) を、合わせて 1 つにした残留物に添加した。クエンチの後、この混合物を、5 M の NaOH (35 mL) で pH 7 にした。この水性混合物を 2 × 500 mL のジクロロメタンで抽出した。これらの有機抽出液を廃棄した。水相を、5 N の NaOH (100 mL) で pH 14 にし、2 × 1000 mL の DCM で抽出した。合わせて 1 つにした有機抽出物（アルカリ溶液由来）を 100 mL の飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させると、副題化合物（2つの工程全体で、50.70 g、39%）が琥珀色の油として得られた；LC-MS 保持時間 0.62 分；(M+H)⁺ 205。

【0124】

（実施例 2）

10

20

30

40

50

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 . 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミンと 2 - (6 - プロモメチルピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オールから、実施例 3 6 に記載するアルキル化法によって調製した。

【 0 1 2 5 】

IR _{m a x} (D R) / cm⁻¹ 3 4 8 7 , 3 3 3 5 , 3 1 2 0 , 2 9 7
 4 , 2 9 2 6 , 1 5 1 7 , 1 5 4 0 , 1 4 9 1 および 1 4 1 8 ; N M R _H
 (4 0 0 M H z , D M S O) 7 . 8 8 (1 H , d , J 3 . 5 H z) , 10
 7 . 7 4 (1 H , t , J 8 . 0 H z) , 7 . 5 4 (1 H , d , J
 8 . 0 H z) , 7 . 3 0 (2 H , br s) , 6 . 9 5 (1 H , d , J
 8 . 0 H z) , 6 . 5 2 - 6 . 5 1 (1 H , m) , 5 . 7 6 (2 H ,
 s) , 5 . 1 5 (1 H , s) , 2 . 4 6 (3 H , s) , 1 . 2 7 (6
 H , s) ; (M + H) ⁺ 3 6 6 .

【 0 1 2 6 】

(実施例 3)
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 . 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン 20

2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル) ピリジン
 2 - プロモピリジンとシクロペンタノンから、実施例 1 0 において記載した方法によつて調製した。

【 0 1 2 7 】

2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル) ピリジン - N - オキサイド
 2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル) ピリジンから、実施例 1 0 について上記に記載した方法によって調製した； N M R _H (4 0 0 M H z , C D C 1 ₃)
 1 . 6 8 - 1 . 7 8 (2 H , m) , 1 . 9 6 - 2 . 0 6 (4 H , m) ,
 2 . 2 6 - 2 . 3 5 (2 H , m) , 7 . 1 4 (1 H , s) , 7 . 2 4
 (1 H , dd , J 6 . 5 H z , 2 . 0 H z) , 7 . 3 2 - 7 . 4 1 30
 (2 H , m) , 8 . 2 6 (1 H , dd , J 6 . 0 H z , 1 . 0 H z)
) ; (M + H) ⁺ 1 8 0 .

【 0 1 2 8 】

6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル) ピリジン - 2 - カルボニトリル
 2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル) ピリジン - N - オキサイドから、実施例 1 0 に記載する方法によって調製した； N M R _H (4 0 0 M H z , C D C 1 ₃)
 1 . 7 4 - 1 . 9 4 (6 H , m) , 2 . 1 5 - 2 . 2 2 (2 H , m) ,
 7 . 4 9 (1 H , dd , J 7 . 5 H z , 1 . 5 H z) , 7 . 7 2
 - 7 . 8 0 (2 H , m) 。 40

【 0 1 2 9 】

6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル) ピリジン - 2 - メタンアミン
 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル) ピリジン - 2 - カルボニトリルから、実施例 1 0 に記載する方法によって調製した； N M R _H (4 0 0 M H z , C D C 1 ₃)
 1 . 4 8 (2 H , s) , 1 . 6 6 - 1 . 7 5 (2 H , m) , 1
 . 7 8 - 1 . 9 2 (6 H , m) , 3 . 8 3 (2 H , s) , 5 . 1 2 (1 H , s) , 7 . 0 1 (1 H , d , J 7 . 5 H z) , 7 . 0 8 (1 H , d , J 8 . 0 H z) , 7 . 5 1 (1 H , t , J 8 . 0 H z) ; (M + H) ⁺ 1 9 4 .

【 0 1 3 0 】

N - (2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - [6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル)

ピリジン - 2 - メチルアミノ] ピリミジン - 5 - イル) ホルムアミド

N - (2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) ホルムアミドと 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル) ピリジン - 2 - メタンアミンから、実施例 10 に記載する方法によって調製すると、副題化合物 (0 . 256 g, 47%) がクリーム色の粉末として得られた； NMR _H (400 MHz, DMSO) 1.68 - 1.80 (4H, m), 1.81 - 1.92 (2H, m), 2.04 - 2.12 (2H, m), 4.56 (2H, d, J 5.5 Hz), 5.01 (1H, s), 6.45 (2H, s), 7.11 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.34 (1H, t, J 6.0 Hz), 7.52 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.69 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.19 (1H, s), 9.21 (1H, s); (M + H)⁺ 363。 10

【0131】

7 - クロロ - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - アミン

N - (2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - [6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル) ピリジン - 2 - メチルアミノ] ピリミジン - 5 - イル) ホルムアミドから、実施例 10 に記載する方法によって調製した； NMR _H (400 MHz, DMSO) 1.44 - 1.51 (2H, m), 1.55 - 1.62 (2H, m), 1.67 - 1.76 (4H, m), 4.96 (1H, s), 5.78 (2H, s), 7.07 (1H, d, J 7.0 Hz), 7.54 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.61 (2H, s), 7.73 (1H, t, J 7.5 Hz); (M + H)⁺ 335。 20

【0132】

3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - アミン

7 - クロロ - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - アミンから、実施例 10 に記載する方法によって調製した。

【0133】

IR _{m a x} (DR) / cm⁻¹ 3325, 3203, 2959, 2871, 1537, 1504, 1433, 1325, 1206, 1107, 1026 および 794; NMR _H (400 MHz, DMSO) 1.47 - 1.55 (2H, m), 1.57 - 1.63 (2H, m), 1.67 - 1.76 (2H, m), 1.80 - 1.87 (2H, m), 2.46 (3H, s), 4.97 (1H, s), 5.76 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J 3.5 Hz, 1.0 Hz), 6.98 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.23 (2H, s), 7.55 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.72 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.87 (1H, d, J 3.0 Hz); (M + H)⁺ 392。 40

【0134】

(実施例 4)

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシリル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 . 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

1 - (6 - [tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル] ピリジン - 2 - イル) - 1 - シクロヘキサノール

6 - プロモ - O - (tert - ブチルジメチルシリル) - 2 - ピリジンメタノールとシクロヘキサンから、実施例 10 に記載する方法によって調製すると、副題化合物 (0 . 49 g, 15 %) が黄色い油として得られた； NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.00 - 1.15 (2H, m), 1.25 - 1.40 (2H, m), 1.50 - 1.65 (2H, m), 1.70 - 1.85 (2H, m), 2.00 - 2.15 (2H, m), 2.20 - 2.35 (2H, m), 2.40 - 2.55 (2H, m), 2.60 - 2.75 (2H, m), 2.80 - 2.95 (2H, m), 3.00 - 3.15 (2H, m), 3.20 - 3.35 (2H, m), 3.40 - 3.55 (2H, m), 3.60 - 3.75 (2H, m), 3.80 - 3.95 (2H, m), 4.00 - 4.15 (2H, m), 4.20 - 4.35 (2H, m), 4.40 - 4.55 (2H, m), 4.60 - 4.75 (2H, m), 4.80 - 4.95 (2H, m), 5.00 - 5.15 (2H, m), 5.20 - 5.35 (2H, m), 5.40 - 5.55 (2H, m), 5.60 - 5.75 (2H, m), 5.80 - 5.95 (2H, m), 6.00 - 6.15 (2H, m), 6.20 - 6.35 (2H, m), 6.30 - 6.45 (2H, m), 6.40 - 6.55 (2H, m), 6.50 - 6.65 (2H, m), 6.60 - 6.75 (2H, m), 6.70 - 6.85 (2H, m), 6.80 - 6.95 (2H, m), 7.00 - 7.15 (2H, m), 7.10 - 7.25 (2H, m), 7.20 - 7.35 (2H, m), 7.30 - 7.45 (2H, m), 7.40 - 7.55 (2H, m), 7.50 - 7.65 (2H, m), 7.60 - 7.75 (2H, m), 7.70 - 7.85 (2H, m), 7.80 - 7.95 (2H, m), 7.90 - 8.05 (2H, m), 8.00 - 8.15 (2H, m), 8.10 - 8.25 (2H, m), 8.20 - 8.35 (2H, m), 8.30 - 8.45 (2H, m), 8.40 - 8.55 (2H, m), 8.50 - 8.65 (2H, m), 8.60 - 8.75 (2H, m), 8.70 - 8.85 (2H, m), 8.80 - 8.95 (2H, m), 8.90 - 9.05 (2H, m), 9.00 - 9.15 (2H, m), 9.10 - 9.25 (2H, m), 9.20 - 9.35 (2H, m), 9.30 - 9.45 (2H, m), 9.40 - 9.55 (2H, m), 9.50 - 9.65 (2H, m), 9.60 - 9.75 (2H, m), 9.70 - 9.85 (2H, m), 9.80 - 9.95 (2H, m), 9.90 - 10.05 (2H, m), 10.00 - 10.15 (2H, m), 10.10 - 10.25 (2H, m), 10.20 - 10.35 (2H, m), 10.30 - 10.45 (2H, m), 10.40 - 10.55 (2H, m), 10.50 - 10.65 (2H, m), 10.60 - 10.75 (2H, m), 10.70 - 10.85 (2H, m), 10.80 - 10.95 (2H, m), 10.90 - 11.05 (2H, m), 11.00 - 11.15 (2H, m), 11.10 - 11.25 (2H, m), 11.20 - 11.35 (2H, m), 11.30 - 11.45 (2H, m), 11.40 - 11.55 (2H, m), 11.50 - 11.65 (2H, m), 11.60 - 11.75 (2H, m), 11.70 - 11.85 (2H, m), 11.80 - 11.95 (2H, m), 11.90 - 12.05 (2H, m), 12.00 - 12.15 (2H, m), 12.10 - 12.25 (2H, m), 12.20 - 12.35 (2H, m), 12.30 - 12.45 (2H, m), 12.40 - 12.55 (2H, m), 12.50 - 12.65 (2H, m), 12.60 - 12.75 (2H, m), 12.70 - 12.85 (2H, m), 12.80 - 12.95 (2H, m), 12.90 - 13.05 (2H, m), 13.00 - 13.15 (2H, m), 13.10 - 13.25 (2H, m), 13.20 - 13.35 (2H, m), 13.30 - 13.45 (2H, m), 13.40 - 13.55 (2H, m), 13.50 - 13.65 (2H, m), 13.60 - 13.75 (2H, m), 13.70 - 13.85 (2H, m), 13.80 - 13.95 (2H, m), 13.90 - 14.05 (2H, m), 14.00 - 14.15 (2H, m), 14.10 - 14.25 (2H, m), 14.20 - 14.35 (2H, m), 14.30 - 14.45 (2H, m), 14.40 - 14.55 (2H, m), 14.50 - 14.65 (2H, m), 14.60 - 14.75 (2H, m), 14.70 - 14.85 (2H, m), 14.80 - 14.95 (2H, m), 14.90 - 15.05 (2H, m), 15.00 - 15.15 (2H, m), 15.10 - 15.25 (2H, m), 15.20 - 15.35 (2H, m), 15.30 - 15.45 (2H, m), 15.40 - 15.55 (2H, m), 15.50 - 15.65 (2H, m), 15.60 - 15.75 (2H, m), 15.70 - 15.85 (2H, m), 15.80 - 15.95 (2H, m), 15.90 - 16.05 (2H, m), 16.00 - 16.15 (2H, m), 16.10 - 16.25 (2H, m), 16.20 - 16.35 (2H, m), 16.30 - 16.45 (2H, m), 16.40 - 16.55 (2H, m), 16.50 - 16.65 (2H, m), 16.60 - 16.75 (2H, m), 16.70 - 16.85 (2H, m), 16.80 - 16.95 (2H, m), 16.90 - 17.05 (2H, m), 17.00 - 17.15 (2H, m), 17.10 - 17.25 (2H, m), 17.20 - 17.35 (2H, m), 17.30 - 17.45 (2H, m), 17.40 - 17.55 (2H, m), 17.50 - 17.65 (2H, m), 17.60 - 17.75 (2H, m), 17.70 - 17.85 (2H, m), 17.80 - 17.95 (2H, m), 17.90 - 18.05 (2H, m), 18.00 - 18.15 (2H, m), 18.10 - 18.25 (2H, m), 18.20 - 18.35 (2H, m), 18.30 - 18.45 (2H, m), 18.40 - 18.55 (2H, m), 18.50 - 18.65 (2H, m), 18.60 - 18.75 (2H, m), 18.70 - 18.85 (2H, m), 18.80 - 18.95 (2H, m), 18.90 - 19.05 (2H, m), 19.00 - 19.15 (2H, m), 19.10 - 19.25 (2H, m), 19.20 - 19.35 (2H, m), 19.30 - 19.45 (2H, m), 19.40 - 19.55 (2H, m), 19.50 - 19.65 (2H, m), 19.60 - 19.75 (2H, m), 19.70 - 19.85 (2H, m), 19.80 - 19.95 (2H, m), 19.90 - 20.05 (2H, m), 20.00 - 20.15 (2H, m), 20.10 - 20.25 (2H, m), 20.20 - 20.35 (2H, m), 20.30 - 20.45 (2H, m), 20.40 - 20.55 (2H, m), 20.50 - 20.65 (2H, m), 20.60 - 20.75 (2H, m), 20.70 - 20.85 (2H, m), 20.80 - 20.95 (2H, m), 20.90 - 21.05 (2H, m), 21.00 - 21.15 (2H, m), 21.10 - 21.25 (2H, m), 21.20 - 21.35 (2H, m), 21.30 - 21.45 (2H, m), 21.40 - 21.55 (2H, m), 21.50 - 21.65 (2H, m), 21.60 - 21.75 (2H, m), 21.70 - 21.85 (2H, m), 21.80 - 21.95 (2H, m), 21.90 - 22.05 (2H, m), 22.00 - 22.15 (2H, m), 22.10 - 22.25 (2H, m), 22.20 - 22.35 (2H, m), 22.30 - 22.45 (2H, m), 22.40 - 22.55 (2H, m), 22.50 - 22.65 (2H, m), 22.60 - 22.75 (2H, m), 22.70 - 22.85 (2H, m), 22.80 - 22.95 (2H, m), 22.90 - 23.05 (2H, m), 23.00 - 23.15 (2H, m), 23.10 - 23.25 (2H, m), 23.20 - 23.35 (2H, m), 23.30 - 23.45 (2H, m), 23.40 - 23.55 (2H, m), 23.50 - 23.65 (2H, m), 23.60 - 23.75 (2H, m), 23.70 - 23.85 (2H, m), 23.80 - 23.95 (2H, m), 23.90 - 24.05 (2H, m), 24.00 - 24.15 (2H, m), 24.10 - 24.25 (2H, m), 24.20 - 24.35 (2H, m), 24.30 - 24.45 (2H, m), 24.40 - 24.55 (2H, m), 24.50 - 24.65 (2H, m), 24.60 - 24.75 (2H, m), 24.70 - 24.85 (2H, m), 24.80 - 24.95 (2H, m), 24.90 - 25.05 (2H, m), 25.00 - 25.15 (2H, m), 25.10 - 25.25 (2H, m), 25.20 - 25.35 (2H, m), 25.30 - 25.45 (2H, m), 25.40 - 25.55 (2H, m), 25.50 - 25.65 (2H, m), 25.60 - 25.75 (2H, m), 25.70 - 25.85 (2H, m), 25.80 - 25.95 (2H, m), 25.90 - 26.05 (2H, m), 26.00 - 26.15 (2H, m), 26.10 - 26.25 (2H, m), 26.20 - 26.35 (2H, m), 26.30 - 26.45 (2H, m), 26.40 - 26.55 (2H, m), 26.50 - 26.65 (2H, m), 26.60 - 26.75 (2H, m), 26.70 - 26.85 (2H, m), 26.80 - 26.95 (2H, m), 26.90 - 27.05 (2H, m), 27.00 - 27.15 (2H, m), 27.10 - 27.25 (2H, m), 27.20 - 27.35 (2H, m), 27.30 - 27.45 (2H, m), 27.40 - 27.55 (2H, m), 27.50 - 27.65 (2H, m), 27.60 - 27.75 (2H, m), 27.70 - 27.85 (2H, m), 27.80 - 27.95 (2H, m), 27.90 - 28.05 (2H, m), 28.00 - 28.15 (2H, m), 28.10 - 28.25 (2H, m), 28.20 - 28.35 (2H, m), 28.30 - 28.45 (2H, m), 28.40 - 28.55 (2H, m), 28.50 - 28.65 (2H, m), 28.60 - 28.75 (2H, m), 28.70 - 28.85 (2H, m), 28.80 - 28.95 (2H, m), 28.90 - 29.05 (2H, m), 29.00 - 29.15 (2H, m), 29.10 - 29.25 (2H, m), 29.20 - 29.35 (2H, m), 29.30 - 29.45 (2H, m), 29.40 - 29.55 (2H, m), 29.50 - 29.65 (2H, m), 29.60 - 29.75 (2H, m), 29.70 - 29.85 (2H, m), 29.80 - 29.95 (2H, m), 29.90 - 30.05 (2H, m), 30.00 - 30.15 (2H, m), 30.10 - 30.25 (2H, m), 30.20 - 30.35 (2H, m), 30.30 - 30.45 (2H, m), 30.40 - 30.55 (2H, m), 30.50 - 30.65 (2H, m), 30.60 - 30.75 (2H, m), 30.70 - 30.85 (2H, m), 30.80 - 30.95 (2H, m), 30.90 - 31.05 (2H, m), 31.00 - 31.15 (2H, m), 31.10 - 31.25 (2H, m), 31.20 - 31.35 (2H, m), 31.30 - 31.45 (2H, m), 31.40 - 31.55 (2H, m), 31.50 - 31.65 (2H, m), 31.60 - 31.75 (2H, m), 31.70 - 31.85 (2H, m), 31.80 - 31.95 (2H, m), 31.90 - 32.05 (2H, m), 32.00 - 32.15 (2H, m), 32.10 - 32.25 (2H, m), 32.20 - 32.35 (2H, m), 32.30 - 32.45 (2H, m), 32.40 - 32.55 (2H, m), 32.50 - 32.65 (2H, m), 32.60 - 32.75 (2H, m), 32.70 - 32.85 (2H, m), 32.80 - 32.95 (2H, m), 32.90 - 33.05 (2H, m), 33.00 - 33.15 (2H, m), 33.10 - 33.25 (2H, m), 33.20 - 33.35 (2H, m), 33.30 - 33.45 (2H, m), 33.40 - 33.55 (2H, m), 33.50 - 33.65 (2H, m), 33.60 - 33.75 (2H, m), 33.70 - 33.85 (2H, m), 33.80 - 33.95 (2H, m), 33.90 - 34.05 (2H, m), 34.00 - 34.15 (2H, m), 34.10 - 34.25 (2H, m), 34.20 - 34.35 (2H, m), 34.30 - 34.45 (2H, m), 34.40 - 34.55 (2H, m), 34.50 - 34.65 (2H, m), 34.60 - 34.75 (2H, m), 34.70 - 34.85 (2H, m), 34.80 - 34.95 (2H, m), 34.90 - 35.05 (2H, m), 35.00 - 35.15 (2H, m), 35.10 - 35.25 (2H, m), 35.20 - 35.35 (2H, m), 35.30 - 35.45 (2H, m), 35.40 - 35.55 (2H, m), 35.50 - 35.65 (2H, m), 35.60 - 35.75 (2H, m), 35.70 - 35.85 (2H, m), 35.80 - 35.95 (2H, m), 35.90 - 36.05 (2H, m), 36.00 - 36.15 (2H, m), 36.10 - 36.25 (2H, m), 36.20 - 36.35 (2H, m), 36.30 - 36.45 (2H, m), 36.40 - 36.55 (2H, m), 36.50 - 36.65 (2H, m), 36.60 - 36.75 (2H, m), 36.70 - 36.85 (2H, m), 36.80 - 36.95 (2H, m), 36.90 - 37.05 (2H, m), 37.00 - 37.15 (2H, m), 37.10 - 37.25 (2H, m), 37.20 - 37.35 (2H, m), 37.30 - 37.45 (2H, m), 37.40 - 37.55 (2H, m), 37.50 - 37.65 (2H, m), 37.60 - 37.75 (2H, m), 37.70 - 37.85 (2H, m), 37.80 - 37.95 (2H, m), 37.90 - 38.05 (2H, m), 38.00 - 38.15 (2H, m), 38.10 - 38.25 (2H, m), 38.20 - 38.35 (2H, m), 38.30 - 38.45 (2H, m), 38.40 - 38.55 (2H, m), 38.50 - 38.65 (2H, m), 38.60 - 38.75 (2H, m), 38.70 - 38.85 (2H, m), 38.80 - 38.95 (2H, m), 38.90 - 39.05 (2H, m), 39.00 - 39.15 (2H, m), 39.10 - 39.25 (2H, m), 39.20 - 39.35 (2H, m), 39.30 - 39.45 (2H, m), 39.40 - 39.55 (2H, m), 39.50 - 39.65 (2H, m), 39.60 - 39.75 (2H, m), 39.70 - 39.85 (2H, m), 39.80 - 39.95 (2H, m), 39.90 - 40.05 (2H, m), 40.00 - 40.15 (2H, m), 40.10 - 40.25 (2H, m), 40.20 - 40.35 (2H, m), 40.30 - 40.45 (2H, m), 40.40 - 40.55 (2H, m), 40.50 - 40.65 (2H, m), 40.60 - 40.75 (2H, m), 40.70 - 40.85 (2H, m), 40.80 - 40.95 (2H, m), 40.90 - 41.05 (2H, m), 41.00 - 41.15 (2H, m), 41.10 - 41.25 (2H, m), 41.20 - 41.35 (2H, m), 41.30 - 41.45 (2H, m), 41.40 - 41.55 (2H, m), 41.50 - 41.65 (2H, m), 41.60 - 41.75 (2H, m), 41.70 - 41.85 (2H, m), 41.80 - 41.95 (2H, m), 41.90 - 42.05 (2H, m), 42.00 - 42.15 (2H, m), 42.10 - 42.25 (2H, m), 42.20 - 42.35 (2H, m), 42.30 - 42.45 (2H, m), 42.40 - 42.55 (2H, m), 42.50 - 42.65 (2H, m), 42.60 - 42.75 (2H, m), 42.70 - 42.85 (2H, m), 42.80 - 42.95 (2H, m), 42.90 - 43.05 (2H, m), 43.00 - 43.15 (2H, m), 43.10 - 43.25 (2H, m), 43.20 - 43.35 (2H, m), 43.30 - 43.45 (2H, m), 43.40 - 43.55 (2H, m), 43.50 - 43.65 (2H, m), 43.60 - 43.75 (2H, m), 43.70 - 43.85 (2H, m), 43.80 - 43.95 (2H, m), 43.90 - 44.05 (2H, m), 44.00 - 44.15 (2H, m), 44.10 - 44.25 (2H, m), 44.20 - 44.35 (2H, m), 44.30 - 44.45 (2H, m), 44.40 - 44.55 (2H, m), 44.50 - 44.65 (2H, m), 44.60 - 44.75 (2H, m), 44.70 - 44.85 (2H, m), 44.80 - 44.95 (2H, m), 44.90 - 45.05 (2H, m), 45.00 - 45.15 (2H, m), 45.10 - 45.25 (2H, m), 45.20 - 45.35 (2H, m), 45.30 - 45.45 (2H, m), 45.40 - 45.55 (2H, m), 45.50 - 45.65 (2H, m), 45.60 - 45.75 (2H, m), 45.70 - 45.85 (2H, m), 45.80 - 45.95 (2H, m), 45.90 - 46.05 (2H, m), 46.00 - 46.15 (2H, m), 46.10 - 46.25 (2H, m), 46.20 - 46.35 (2H, m), 46.30 - 46.45 (2H, m), 46.40 - 46.55 (2H, m), 46.50 - 46.65 (2H, m), 46.60 - 46.75 (2H, m), 46.70 - 46.85 (2H, m), 46.80 - 46.95 (2H, m), 46.90 - 47.05 (2H, m), 47.00 - 47.15 (2H, m), 47.10 - 47.25 (2H, m), 47.20 - 47.35 (2H, m), 47.30 - 47.45 (2H, m), 47.40 - 47.55 (2H, m), 47.50 - 47.65 (2H, m), 47.60 - 47.75 (2H, m), 47.70 - 47.85 (2H, m), 47.80 - 47.95 (2H, m), 47.90 - 48.05 (2H, m), 48.00 - 48.15 (2H, m), 48.10 - 48.25 (2H, m), 48.20 - 48.35 (2H, m), 48.30 - 48.45 (2H, m), 48.40 - 48.55 (2H, m), 48.50 - 48.65 (2H, m), 48.60 - 48.75 (2H, m), 48.70 - 48.85 (2H, m), 48.80 - 48.95 (2H, m), 48.90 - 49.05 (2H, m), 49.00 - 49.15 (2H, m), 49.10 - 49.25 (2H, m), 49.20 - 49.35 (2H, m), 49.30 - 49.45 (2H, m), 49.40 - 49.55 (2H, m), 49.50 - 49.65 (2H, m), 49.60 - 49.75 (2H, m), 49.70 - 49.85 (2H, m), 49.80 - 49.95 (2H, m), 49.90 - 50.05 (2H, m), 50.00 - 50.15 (2H, m), 50.10 - 50.25 (2H, m), 50.20 - 50.35 (2H, m), 50.30 - 50.45 (2H, m), 50.40 - 50.55 (2H, m), 50.50 - 50.65 (2H, m), 50.60 - 50.75 (2H, m), 50.70 - 50.85 (2H, m), 50.80 - 50.95 (2H, m), 50.90 - 51.05 (2H, m), 51.00 - 51.15 (2H, m), 51.10 - 51.25 (2H, m), 51.20 - 51.35 (2H, m), 51.30 - 51.45 (2H, m), 51.40 - 51.55 (2H, m), 51.50 - 51.65 (2H, m), 51.60 - 51.75 (2H, m), 51.70 - 51.85 (2H, m), 51.80 - 51.95 (2

C₁₃) 0.13 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.61 - 1.91 (10H, m), 4.82 (2H, s), 5.17 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J 8.0 Hz, 1.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J 7.5 Hz), 1.0 (Hz), 7.71 (1H, t, J 7.5 Hz). TLC (Hex : EtOAc (9:1)) Rf = 0.30**.

【0135】

6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシル) - 2 - ピリジンメタノール
1 - (6 - [tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル] ピリジン - 2 - イル) - 1 - シクロヘキサノールから、実施例 27 の最終工程について記載する方法によって調製すると、副題化合物 (0.35g、定量的) が黄色い油として得られた；NMR_H (400 MHz, CDCl₃) 1.67 - 1.89 (10H, m), 3.73 - 3.77 (1H, m), 4.78 (2H, s), 7.17 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.34 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.71 (1H, t, J 7.5 Hz); (M+H)⁺ 208。

【0136】

1 - (6 - ブロモメチルピリジン - 2 - イル) - 1 - シクロヘキサノール
6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシル) - 2 - ピリジンメタノールから、実施例 31 に記載する臭素化法によって調製すると、副題化合物 (0.30g、44%) が黄色い油として得られた；NMR_H (400 MHz, CDCl₃) 1.62 - 1.89 (10H, m), 4.55 (2H, s), 4.89 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J 8.0 Hz, 1.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J 7.5 Hz, 1.0 Hz), 7.71 (1H, t, J 7.5 Hz); (M+H)⁺ 270。

【0137】

3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - アミン

7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンと 1 - (6 - ブロモメチルピリジン - 2 - イル) - 1 - シクロヘキサノールから、実施例 36 に記載するアルキル化法によって調製した。

【0138】

IR_{m a x} (DR) / cm⁻¹ 3321, 3205, 2931, 2857, 1604, 1573, 1537, 1503, 1433, 1326, 1206 および 794；NMR_H (400 MHz, DMSO) 0.81 - 0.87 (1H, m), 1.02 - 1.15 (1H, m), 1.33 - 1.43 (4H, m), 1.50 - 1.73 (4H, m), 2.46 (3H, s), 4.87 (1H, s), 5.76 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J 3.5 Hz, 1.0 Hz), 6.95 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.29 (2H, s), 7.53 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.73 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.88 (1H, d, J 3.5 Hz)。

【0139】

(実施例 5)
7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラノ - 4 - イル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

上記のように、7 - クロロ - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラノ - 4 - イル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - アミンと 5 - メチル - 2 - フランボロン酸から実施例 10 と同様に調製する

10

20

20

30

40

50

と、副題化合物が得られた。

【0140】

IR _{m a x} (DR) / cm⁻¹ 3305, 3206, 2956, 1731, 1680, 1622, 1494, 1372, 1226, 1142, 1029および792; NMR _H (400 MHz, DMSO) 1.39 (2H, d, J 12.5 Hz), 2.09 (2H, dt, J 12.5 Hz), 2.45 (3H, s), 3.63 - 3.73 (4H, m), 5.28 (1H, s), 5.97 (2H, s), 6.49 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.03 (2H, s), 7.11 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.70 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.82 (1H, t, J 7.5 Hz); (M+H)⁺ 408。

【0141】

(実施例6)

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロブチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

4 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル] ピリジン - 2 - メチルアミノ) - 6 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 5 - ニトロピリミジン - 2 - アミン

6 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 5 - ニトロ - 4 - (p - トルエンスルホニルオキシ) ピリミジン - 2 - アミンと 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル) ピリジン - 2 - メタンアミンから、実施例1に記載した方法によって調製すると、副題化合物 (0.14g、38%) が黄色い固体として得られた; NMR _H (400 MHz, DMSO) 8.90 (1H, br t), 7.75 (1H, t, J 7.7 Hz), 7.47 (1H, d, J 7.7 Hz), 7.34 (2H, br s), 7.21 (1H, d, J 7.7 Hz), 6.90 (1H, d, J 2.9 Hz), 6.27 (1H, d, J 2.9 Hz), 5.71 (1H, br s), 4.78 (2H, d, J 3.9 Hz), 2.59 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.20 (2H, m), 1.89 (2H, m); (M+H)⁺ 397。

【0142】

3 - {6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル] ピリジン - 2 - イルメチル} - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

4 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル] ピリジン - 2 - メチルアミノ) - 6 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 5 - ニトロピリミジン - 2 - アミンから、実施例1に記載した方法によって調製すると、副題化合物 (0.05g、38%) がベージュ色の固体として得られた。

【0143】

NMR _H (400 MHz, DMSO) 1.36 - 1.44 (1H, m), 1.61 - 1.69 (1H, m), 2.03 - 2.10 (2H, m), 2.19 - 2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 5.62 (1H, s), 5.81 (2H, s), 6.51 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.08 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.22 (2H, b), 7.44 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.73 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.87 (1H, d, J 3.5 Hz); (M+H)⁺ 378。

【0144】

(実施例7)

S - 7 - フェニル - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド

50

- 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

N - [2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - ({ 6 - [(S) - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] ホルムアミド

プロパン - 2 - オール (165 mL) 中の N - (2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) ホルムアミド (17.24 g, 82.46 mmol) 、 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチルアミン (18.89 g, 90.70 mmol) 、 およびトリエチルアミン (12.64 mL, 90.70 mmol) の混合物を、還流させながら 2 時間加熱し、冷却し、得られた沈殿を濾過し、冷却したプロパン - 2 - オールで洗浄し、乾燥させると、副題化合物 (22.66 g 、 73%) がピンク色の固体として得られた； LC - MS 保持時間 1.46 分、 (M + H)⁺ 379。

【 0145】

6 - クロロ - N⁴ - { 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル } ピリミジン - 2 , 4 , 5 - トリアミン

E t O H (100 mL) 中の N - [2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - ({ 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - アミノ) ピリミジン - 5 - イル] ホルムアミド (10.00 g, 26.40 mmol) と塩酸 (6 M, 22 mL) の混合物を、還流させながら 15 時間加熱し、冷却し、水酸化ナトリウム水溶液 (5 - M, 50 mL) で塩基性化させ、そして減圧下で濃縮して E t O H を取り除いた。得られた混合物をジクロロメタン (× 2) で抽出し、合わせて 1 つにした有機抽出物を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、減圧下で濃縮すると、副題化合物 (8.09 g, 87%) がピンク色の固体として得られた； LC - MS 保持時間 1.52 分； (M + H)⁺ 351。

【 0146】

7 - クロロ - 3 - { 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

E t O H (85 mL) および氷酢酸 (21 mL) 中の 6 - クロロ - N⁴ - { 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル } ピリミジン - 2 , 4 , 5 - トリアミン (8.09 g, 23.06 mmol) の溶液を、 0 度で、水 (5.3 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (2.07 g, 29.979 mmol) の溶液で処理し、 0 度で 1 時間攪拌し、得られた沈殿を濾過し、 E t O H (85 mL) で洗浄し、乾燥させると、副題化合物 (5.82 g, 70%) が灰色がかかった白色の固体として得られた； LC - MS 保持時間 1.94 分、 (M + H)⁺ 362。

【 0147】

7 - フェニル - 3 - [6 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシメチル) ピリジン - 2 - イルメチル] - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

これは、 7 - クロロ - 3 - { 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンとフェニルボロン酸から、実施例 13 の方法によって調製すると、 0.060 g (68%) が得られた。

【 0148】

N M R_H (400 MHz, d₆ - DMSO) 8.77 - 8.74 (2 H , m) , 7.79 (1 H , t , J 8 Hz) , 7.67 - 7.63 (3 H , m) , 7.35 (1 H , d , J 8 Hz) , 7.33 (2 H , br s) , 7.08 (1 H , d , J 8 Hz) , 5.79 (2 H , s) , 4.49 - 4.47 (2 H , m) , 4.23 - 4.20 (1 H , s)

H, m), 3.75 - 3.61 (4H, m) および 1.93 - 1.89 (2H, m); LC-MS 保持時間 2.28 分; (M+H)⁺ 404。

【0149】

(実施例8)

7-フェニル-3-[6-[1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ピリド-2-イルメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン

7-クロロ-3-[6-[1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ピリジン-2-イルメチル]-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-アミン (0.25 g、0.78 mmol) と 3-フェニルボロン酸 (0.11 g、0.93 mmol) から、実施例20に記載するように調製すると、副題化合物 (48 mg、17%) が白色粉末として得られた。 10

【0150】

NMR_H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (2H, m), 7.73 (1H, t, J 7.7 Hz), 7.62 (3H, m), 7.55 (1H, d, J 4.3 Hz), 7.30 (2H, br s), 6.98 (1H, d, J 7.7 Hz), 5.80 (2H, s), 5.12 (1H, s), 1.26 (6H, s); LC-MS 保持時間 2.26 分; (M+H)⁺ 362。

【0151】

(実施例9)

7-フェニル-3-[6-[1-ヒドロキシ-1-シクロペンチル]ピリド-2-イルメチル]-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン

7-クロロ-3-[6-[1-ヒドロキシ-1-シクロペンチル]ピリジン-2-イルメチル]-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-アミンから、実施例10に記載する方法によって調製した。 20

【0152】

IR_{m a x} (DR) / cm⁻¹ 3316, 3200, 2963, 1740, 1602, 1505, 1429, 1236, 1010 および 772。 NMR_H (400 MHz, DMSO) 1.41 - 1.51 (2H, m), 1.55 - 1.62 (2H, m), 1.64 - 1.73 (2H, m), 1.76 - 1.83 (2H, m), 4.96 (1H, s), 5.81 (2H, s), 7.02 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.26 (2H, s), 7.55 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.62 - 7.67 (3H, m), 7.73 (1H, t, J 7.5 Hz)。 30

【0153】

(実施例10)

7-フェニル-3-[6-[4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル]ピリド-2-イルメチル]-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン

2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピリジン

THF (75 mL) 中の、2-プロモピリジン (5 g、31.65 mmol) の冷却した攪拌溶液に対して、-78 で、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、12.66 mL、31.65 mmol) を一滴ずつ添加し、この溶液を -78 で 10 分間攪拌した。この時間の後、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (3.49 g、34.81 mmol) を添加し、反応物を周囲温度に温め、一晩攪拌した。その後、反応を飽和塩化アンモニウ水溶液でクエンチし、減圧下で THF を取り除いた。得られた水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせて 1 つにした有機相を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過した。減圧下での濃縮の後、カラムクロマトグラフィーによって精製する (SiO₂、2 : 1 のヘキサン : 酢酸エチルで溶出) と、残留物が得られた。これをヘキサンからトリチュレートすると、副題化合物 (3.47 g、61%) が白色固体として得られた; NMR_H 50

(400 MHz, CDCl₃) 8.49 (1H, m), 7.81 (1H, t d, J 7.8 Hz, 1.8 Hz), 7.68 (1H, m), 7.25 (1H, ddd, J 7.5 Hz, 4.9 Hz, 1.1 Hz), 3.85 (4H, m), 3.30 (1H, m), 2.30 (2H, t d, J 13.3 Hz, 5.3 Hz), 1.54 (1H, dd, J 13.8 Hz, 1.9 Hz); LC-MS 保持時間 0.51分、(M+H)⁺ 180。

【0154】

2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピリジン-N-オキサイドジクロロメタン(100mL)中の2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピリジン(2.08g、11.6mmol)の攪拌溶液に対して、m-CPBA(77%、2.86g、12.76mmol)を攪拌しながら添加し、この混合物を周囲温度で一晩攪拌した。この時間の後、炭酸カリウム(1.62g、11.60mmol)を添加し、反応物を2時間攪拌し、混合物を濾過した。炭酸カリウムのさらに別のアリコート(1.62g、11.60mmol)をこの濾液に添加し、混合物を再び2時間攪拌した。濾過、および減圧下での濃縮の後、N-オキサイドが淡い茶色の固体(2.28g、定量的)として得られた。これをそれ以上精製せずに使用した; NMR_H (400 MHz, DMSO) 8.33 (1H, dd, J 6.3 Hz, 1.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J 8.0 Hz, 2.0 Hz), 7.52 (1H, td, J 7.9 Hz, 1.3 Hz), 7.44 (1H, td, J 7.6 Hz, 2.0 Hz), 7.32 (1H, br s), 3.78 (4H, m), 2.23 (2H, td, J 12.5 Hz, 5.1 Hz), 1.80 (1H, d, J 11.4 Hz); LC-MS 保持時間 0.99分、(M+H)⁺ 196。

【0155】

6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピリジン-2-カルボニトリル無水ジクロロメタン中の2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピリジン-N-オキサイド(3.69g、18.91mmol)の攪拌溶液に対して、塩化ジメチルカルバモイル(3.05g、28.4mmol)とシアノ化トリメチルシリル(2.82g、28.4mmol)を添加した。この混合物を40度で60時間攪拌し、この時間の後、塩化ジメチルカルバモイル(3.05g、28.4mmol)とシアノ化トリメチルシリル(2.82g、28.4mmol)のさらに別のアリコートを添加した。40度さらに24時間の攪拌の後、炭酸ナトリウム溶液(50mL、2Mの水溶液)を添加し、混合物を一晩攪拌した。得られた混合物を濾過し、層を分配させた。炭酸ナトリウム溶液(50mL、2Mの水溶液)を再び有機相に添加し、一晩攪拌した。相の分離後、有機層に周囲温度で風を吹き付ける(brown down)と、副題化合物が茶色の油として得られた。これを、それ以上精製せずに次の工程で使用した; LC-MS 保持時間 1.62分、(M+H)⁺ 205。

【0156】

6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピリジン-2-メタンアミン
6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)ピリジン-2-カルボニトリル(およそ18.9mmol)を無水THF(80mL)中に溶解させ、THF中の1MのBH₃溶液(95mL、95mmol)を添加した。この溶液を周囲温度で2.5時間攪拌し、その後、メタノールでクエンチした。この溶液を、2Nの塩酸溶液の添加によってpH 1に調整し、その後、5Nの水酸化ナトリウムの溶液でpH 5に中和した。ジクロロメタンでの抽出に続いて、さらに2Nの水酸化ナトリウムを、pHが1.4に達するまで水相に添加した。この相をジクロロメタンで2回抽出し、これらの合わせて1つにした抽出物を蒸発させると、黄色のゴムが得られた。水性抽出物を2Nの塩酸で酸性化し、濃縮して乾燥させると、白色の残留物が得られた。この残留物のメタノールでの3回のトリチュレーションと、メタノール性の濃縮溶液(methanolic liquors)の濃

縮により、黄色のゴムの第2のクロップ(crop)が得られた。減圧下での乾燥により、副題化合物(2.51g、64%)が泡沫状の黄色い固体として得られた；NMR

^H (400 MHz, DMSO) 8.53 (1H, br s), 7.85 (1H, t, J 7.8 Hz), 7.62 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J 7.5 Hz), 5.75 (1H, s), 3.72 (4H, m), 3.16 (2H, s), 2.29 (2H, m), 1.42 (1H, d, J 12.3 Hz); LC-MS 保持時間 0.43 分、(M+H)⁺ 209。

【0157】

7 - クロロ - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 2 - アミン

2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロ - 5 - ホルミルアミノピリミジン(1.77g、8.55 mmol)と6 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - メタンアミン(1.96g、9.71mmol)から、参照例1に記載する方法によって調製すると、副題化合物(0.42g、14%)が茶色の粉末として得られた；NMR

^H (400 MHz, DMSO) 7.77 (1H, t, J 7.7 Hz), 7.65 (2H, br s), 7.56 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.07 (1H, d, J 7.7 Hz), 5.77 (2H, s), 5.19 (1H, s), 3.63 (4H, m), 1.90 (2H, m), 1.31 (2H, d, J 11.9 Hz); LC-MS 保持時間 1.83 分、(M+H)⁺ 362。

【0158】

3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 7 - フェニル - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 2 - アミン

1 , 4 - ジオキサン(5mL)中の7 - クロロ - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 2 - アミン(0.10g、0.27mmol)、およびフェニルボロン酸(0.05g、0.41mmol)、およびリン酸カリウム(0.12g、0.55mmol)の溶液を、窒素を散布することによって脱気した。その後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(16mg)を添加し、この溶液を再び脱気し、得られた混合物を、100で7時間加熱した。次いで、この混合物を、Isolute -

M上で減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し(シリカ、3:1の酢酸エチル：ヘキサンおよび純酢酸エチルで溶出させる)、ジエチルエーテルでトリチュレーントすると、副題化合物(41mg、37%)が薄いベージュ色の固体として得られた。

【0159】

NMR ^H (400 MHz, DMSO) 8.76 (2H, m), 7.77 (1H, t, J 7.8 Hz), 7.64 (3H, m), 7.57 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.31 (2H, br s), 7.02 (1H, d, J 7.5 Hz), 5.81 (2H, s), 5.20 (1H, s), 3.60 (4H, m), 1.97 (2H, m), 1.33 (2H, d, J 12.0 Hz); LC-MS 保持時間 2.17 分；(M+H)⁺ 404。

【0160】

(実施例11)

7 - フェニル - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロプロチル] ピリド - 2 - イルメチル)

- 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロプロチル) ピリジン

2 - プロモピリジンとシクロブタノンから、実施例 10 に記載した方法によって調製すると、副題化合物 (7.62 g、定量的) がオレンジ色の油として得られた；NMR_H (400 MHz, DMSO) 8.54 (1H, m), 7.75 (1H, t d, J 7.6, 1.7 Hz), 7.59 (1H, m), 7.22 (1H, m), 5.70 (1H, s), 2.58 (2H, m), 2.23 (2H, m), 1.91 (2H, m); (M+H)⁺ 151。

【0161】

2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル) ピリジン - N - オキサイド

2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル) ピリジンから、実施例 10 に記載した方法によって調製すると、副題化合物が黄色い油として得られた；NMR_H (400 MHz, DMSO) 8.36 (1H, dd, J 6.3, 1.1 Hz), 8.31 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J 8.1, 2.1 Hz), 7.50 (1H, t d, J 8.7, 1.1 Hz), 7.44 (1H, m), 6.84 (1H, s), 2.51 (2H, m), 2.27 (2H, m), 1.94 (2H, m); (M+H)⁺ 167。

【0162】

6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル) ピリジン - 2 - カルボニトリル

2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル) ピリジン - N - オキサイドから、実施例 10 に記載した方法によって調製すると、副題化合物 (1.66 g、21%) が得られた；NMR_H (400 MHz, DMSO) 8.02 (1H, app t, J 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, J 2.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J 3.0, 0.9 Hz), 5.96 (1H, s), 2.54 (2H, m), 2.25 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.79 (1H, m); (M+H)⁺ 177。

【0163】

6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル) ピリジン - 2 - メタンアミン

6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル) ピリジン - 2 - カルボニトリルから、実施例 10 に記載した方法によって調製すると、副題化合物 (0.87 g、53%) が黄色い油として得られた；NMR_H (400 MHz, DMSO) 7.68 (1H, t, J 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J 7.6 Hz), 7.25 (1H, d, J 7.6 Hz), 5.73 (1H, s), 3.82 (2H, s), 2.55 (2H, m), 2.22 (2H, m), 1.83 (2H, m); (M+H)⁺ 181。

【0164】

N - (2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - [6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル) ピリジン - 2 - メチルアミノ] ピリミジン - 5 - イル) ホルムアミド

N - (2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) ホルムアミドと 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル) ピリジン - 2 - メタンアミンから、実施例 7 に記載した方法によって調製すると、副題化合物 (0.92 g、85%) がオレンジ色の固体として得られた；NMR_H (400 MHz, DMSO) 9.77 (1H, s), 9.22 (1H, s), 7.70 (1H, t, J 7.7 Hz), 7.65 (2H, br s), 7.57 (1H, d, J 9.7 Hz), 7.37 (1H, t, J 5.7 Hz), 7.14 (1H, d, J 5.7 Hz), 5.66 (1H, s), 5.40 (2H, d, J 5.7 Hz), 2.52 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.81 (1H, m); (M+H)⁺ 350。

【0165】

7 - クロロ - 3 - {6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル] ピリジン - 2 - イルメチル} - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

N - (2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - [6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル) ピ

リジン - 2 - メチルアミノ] ピリミジン - 5 - イル) ホルムアミドから、実施例 7 に記載した方法によって調製すると、副題化合物 (0.12 g, 66%) がオレンジ色の固体として得られた; NMR_H (400 MHz, DMSO) 7.74 (1H, t, J 7.8 Hz), 7.60 (2H, br s), 7.43 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.15 (1H, d, J 7.6 Hz), 5.83 (2H, s), 5.62 (1H, s), 2.12 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.64 (1H, m), 1.29 (1H, m); (M+H)⁺ 332。

【0166】

3 - { 6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 7 - フェニル - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 . 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン - 7 - クロロ - 3 - { 6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンとフェニルボロン酸から、実施例 7 に記載した方法によって調製すると、副題化合物 (0.03 g) が得られた。 10

【0167】

NMR_H (400 MHz, DMSO) 1.32 - 1.39 (1H, m), 1.59 - 1.66 (1H, m), 2.01 - 2.09 (2H, m), 2.18 - 2.24 (2H, m), 5.62 (1H, s), 5.87 (2H, s), 7.10 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.25 (2H, b), 7.43 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.62 - 7.66 (3H, m), 7.74 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.74 - 8.77 (2H, m); (M+H)⁺ 374。 20

【0168】

(実施例 12)
7 - フェニル - 3 - (6 - [メトキシメチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 . 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン
副題化合物を、7 - クロロ - 3 - (6 - メトキシメチルピリジン - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミンと、適切なアリールボロン酸から、参照例 1 に記載する方法によって調製した。 30

【0169】

NMR_H (400 MHz, DMSO) 8.75 (2H, m), 8.35 (2H, br s), 7.78 (1H, t, J 6.9 Hz), 7.64 (2H, m), 7.34 (2H, br s), 7.04 (1H, d, J 7.6 Hz), 5.78 (2H, s), 4.43 (2H, s), 3.37 (3H, s); LC - MS 保持時間 2.25 分; (M+H)⁺ 348。
。

【0170】

(実施例 13)
S - 7 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン 40
1 , 4 - ジオキサン (4 mL) および飽和食塩水 (1 mL) 中の、7 - クロロ - 3 - { 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン (0.100 g, 0.276 mmol) および 3 - メトキシフェニルボロン酸 (0.084 g, 0.55 mmol) の溶液を窒素で脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.016 g, 0.014 mmol) で処理し、90 度 6.5 時間加熱し、その後、水と EtOAcとの間で分配させた。有機相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出し、合わせて 1 つにした有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下 50

で濃縮し、そして得られた茶色の固体(0.150 g)を半分取(semi-preparative)LC-MSによって精製すると、副題化合物(0.052 g、43%)が、灰色がかかった白色の固体として得られた。

【0171】

NMR_H(400 MHz, d₆-DMSO) 8.39(1H, dt, J 7.5, 1 Hz), 8.30(1H, dd, J 2.5, 0.5 Hz), 7.79(1H, t, J 7.5 Hz), 7.65 - 7.53(3H, m), 7.37(2H, br s), 7.24(1H,ddd, J 8.5, 2.5, 1 Hz), 7.09(1H, d, J 7.5 Hz), 5.78(2H, s), 4.47(2H, s), 4.23 - 4.19(1H, m), 3.88(3H, s), 3.76 - 3.60(4H, m) および 1.93 - 1.88(2H, m); LC-MS 保持時間2.32分; (M+H)⁺ 434。

【0172】

(実施例14)
7-(3-メトキシフェニル)-3-(6-[1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン
2-プロモメチル-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジンジクロロメタン(300 mL)中の2-ヒドロキシメチル-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン(5.1 g、30.5 mmol)の溶液に対して、四臭化炭素(8.81 g、33.6 mmol)とトリフェニルホスフィン(11.14 g、33.6 mmol)を添加した。この反応物を周囲温度で一晩攪拌し、その後、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液に注いだ。有機層を分離させ、濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサンから3:1のヘキサン:酢酸エチルの勾配で溶出させて精製した。副題化合物(5.21 g、74%)が無色の油として得られた; LC-MS 保持時間2.08分、(M+H)⁺ 230, 232。

【0173】

2-アジドメチル-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン
2-プロモメチル-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン(7.61 g、33 mmol)を、ジメチルホルムアミド(100 mL)中に溶解させ、アジ化ナトリウム(2.6 g、39.7 mmol)を添加した。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した後、反応物をジクロロメタン中に注ぎ、水で十分に洗浄した。有機層を乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して乾燥させた。得られた黄色い油(5.88 g、93%)を、それ以上精製せずに使用した; NMR_H(400 MHz, CDCl₃) 7.70(1H, t, J 7.8 Hz), 7.30(1H, d, J 8.0 Hz), 7.19(1H, d, J 7.8 Hz), 4.82(1H, br s), 4.42(2H, s), 1.51(6H, s); LC-MS 保持時間2.06分、(M+H)⁺ 193。

【0174】

6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン-2-メタンアミン
2-アジドメチル-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン(5.88 g、30.6 mmol)をメタノール(100 mL)中に溶解させ、パラジウム(炭素上の5% w/w)を添加した。この懸濁液を、水素雰囲気下で一晩穏やかに攪拌し、セライトを通して濾過し、濃縮して乾燥させると、4.61 g(90%)のアミンが無色の油として得られた; NMR_H(400 MHz, CDCl₃) 7.63(1H, t, J 7.8 Hz), 7.19(1H, d, J 7.8 Hz), 7.12(1H, d, J 7.6 Hz), 3.93(2H, s), 1.49(6H, s); LC-MS 保持時間0.42分、(M+H)⁺ 167。

【0175】

10

20

30

40

50

7 - クロロ - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - アミン
 イソプロピルアルコール (35 mL) 中の、 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - メタンアミン (2 . 5 g, 15 . 0 mmol) 、 2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロ - 5 - ホルミルアミノピリミジン (3 . 12 g, 15 . 0 mmol) 、 およびトリエチルアミン (4 . 2 mL, 30 mmol) の溶液を、 90 °C で 4 時間加熱し、その後、 0 °C に冷却し、氷水に注いだ。この混合物を濾過し、溶液を濃縮して乾燥させた。得られた固体をエタノール (35 mL) 中に再度溶解させ、濃塩酸 (12 M, 2 . 5 mL, 30 mmol) を添加した。その後、この混合物を 90 °C で 2 時間加熱し、その後、再び 0 °C に冷却した。水 (2 . 5 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (1 . 24 g, 18 mmol) の溶液を一滴ずつ添加し、混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、残留しているエタノールの減圧下での除去、続く濾過と減圧下での乾燥の後、副題化合物 (2 . 25 g, 47 %) が、赤 / 茶色の粉末として得られた； NMR
_H (400 MHz, CDCl₃) δ 7 . 66 (1H, t, J 7 . 7 Hz), 7 . 28 (1H, d, J 7 . 8 Hz), 7 . 02 (1H, d, J 7 . 7 Hz), 5 . 77 (2H, d), 5 . 45 (2H, br s), 1 . 47 (6H, s); LC - MS 保持時間 1 . 89 分、 (M + H)⁺ 320。

【0176】

3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 7 - (3 - メトキシフェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - アミン 20

実施例 20 に記載するように、 7 - クロロ - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - アミンと 3 - メトキシフェニルボロン酸 (0 . 08 g, 0 . 56 mmol) から調製すると、副題化合物 (68 mg, 37 %) が黄色い固体として得られた。

【0177】

NMR
_H (400 MHz, CDCl₃) δ 8 . 49 (1H, d, J 7 . 7 Hz), 8 . 38 (1H, br s), 7 . 64 (1H, t, 8 . 0 Hz), 7 . 47 (1H, t, J 8 . 0 Hz), 7 . 27 (1H, d, J 7 . 9 Hz), 7 . 13 (1H, dd, J 7 . 9 Hz, 3 . 4 Hz), 6 . 99 (1H, d, J 7 . 7 Hz), 5 . 84 (2H, s), 5 . 45 (2H, br s), 3 . 93 (2H, s), 1 . 49 (6H, s); LC - MS 保持時間 2 . 27 分； (M + H)⁺ 392。

【0178】

(実施例 15)

7 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

7 - クロロ - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - アミンから、実施例 10 において上記に記載した方法によって調製した。

【0179】

IR
_{m a x} (DR) / cm⁻¹ 3375 , 3187 , 2954 , 1602 , 1522 , 1219 , 1017 および 793 ; NMR
_H (400 MHz, DMSO) 1 . 42 - 1 . 52 (2H, m), 1 . 57 - 1 . 84 (6H, m), 3 . 88 (3H, s), 4 . 96 (1H, s), 5 . 81 (2H, s), 7 . 02 (1H, d, J 7 . 5 Hz), 7 . 22 - 7 . 28 (3H, m), 7 . 54 - 7 . 58 (2H, m), 7 . 73 (1H, t, J 8 . 0 Hz), 8 . 29 - 8 . 30 (1H, m) 50

) , 8.38 (1H, dt, J 8.0, 1.5 Hz); (M+H)⁺ 418。

【0180】

(実施例16)

7-(3-メトキシフェニル)-3-(6-[4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル]ピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン

7-クロロ-3-(6-[4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル]ピリジン-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-アミンと3-メトキシフェニルボロン酸(0.08g、0.55mmol)から、実施例10に記載したように調製すると、副題化合物(45mg、38%)が固体として得られた。

【0181】

NMR_H (400 MHz, DMSO) 8.40 (1H, dt, J 7.9, 1.1 Hz), 8.30 (1H, m), 7.77 (1H, t, J 7.8 Hz), 7.56 (2H, t, J 8.1 Hz), 7.31 (2H, br s), 7.24 (1H, m), 7.02 (1H, d, J 7.2 Hz), 5.81 (2H, s), 5.43 (1H, s), 3.69 (3H, s), 3.58 (4H, m), 3.41 (2H, m), 1.33 (2H, d, J 12.2 Hz); LC-MS保持時間2.18分; (M+H)⁺ 434。

【0182】

(実施例17)

7-(3-メトキシフェニル)-3-(6-[1-ヒドロキシシクロブチル]ピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン

7-クロロ-3-{6-[1-ヒドロキシ-1-シクロブチル]ピリジン-2-イルメチル}-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-イルアミンと3-メトキシフェニルボロン酸から、実施例7に記載した方法によって調製すると、副題化合物(0.04g、16%)が得られた。

【0183】

NMR_H (400 MHz, DMSO) 1.32 - 1.38 (1H, m), 1.57 - 1.66 (1H, m), 2.01 - 2.09 (2H, m), 2.17 - 2.24 (2H, m), 3.88 (3H, s), 5.63 (1H, s), 5.86 (2H, s), 7.10 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.22 - 7.30 (3H, m), 7.43 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.56 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.74 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.30 (1H, s), 8.40 (1H, d, J 7.5 Hz); (M+H)⁺ 404。

【0184】

(実施例18)

7-(3-メトキシフェニル)-3-(6-[メトキシメチル]ピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン

副題化合物を、7-クロロ-3-(6-メトキシメチルピリジン-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミンと、適切なアリールボロン酸から、参照例1に記載する方法によって調製した。

【0185】

(実施例19)

S-7-(3-シアノフェニル)-3-(6-[テトラヒドロフラン-3-イル]オキシメチルピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピ

リミジン - 5 - アミン

これは、7 - クロロ - 3 - { 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンと 3 - シアノフェニルボロン酸から、実施例 13 の方法によつて調製すると、0 . 039 g (33 %) が得られた。

【 0186 】

NMR _H (400 MHz, d₆ - DMSO) 9 . 04 (1 H, s), 8 . 14 (1 H, d, J 8 . 0 Hz), 7 . 89 (1 H, t, J 8 . 0 Hz), 7 . 80 (1 H, t, J 7 . 5 Hz), 7 . 50 (2 H, br s), 7 . 36 (1 H, d, J 7 . 5 Hz), 7 . 09 (1 H, d, J 7 . 5 Hz), 5 . 81 (2 H, s), 4 . 47 (2 H, s), 4 . 25 - 4 . 18 (1 H, m), 3 . 75 - 3 . 60 (4 H, m) および 1 . 93 - 1 . 90 (2 H, m) ; LC - MS 保持時間 2 . 2 9 分 ; (M + H) ⁺ 429 。

【 0187 】

(実施例 20)

7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

THF (5 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (0 . 8 mL) 中の、7 - クロロ - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - アミン (0 . 15 g, 0 . 47 mmol) と 3 - シアノフェニルボロン酸 (0 . 08 g, 0 . 56 mmol) の溶液を、減圧と窒素の 3 回の交互のサイクル下で脱気した。その後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (50 mg) を添加し、この溶液を再び脱気し、得られた混合物を 70 °C で一晩加熱した。この混合物を周囲温度に冷却し、予めパッケージした 20 g のシリカカラムに直接ロードした。これを、ジクロロメタンから 95 : 5 のジクロロメタン : メタノールまでの勾配を使用して溶出させると、黄色のワックス状の油が得られた。これを、分取 HPLC によってさらに精製すると、副題化合物 (15 mg, 8 %) が黄色の粉末として得られた。

【 0188 】

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 9 . 17 (1 H, dt, J 8 . 1 , 1 . 4 Hz), 9 . 11 (1 H, br s), 7 . 83 (1 H, dt, J 7 . 8 , 1 . 3 Hz), 7 . 66 (2 H, m), 7 . 28 (1 H, d, J 7 . 8 Hz), 7 . 04 (1 H, d, J 7 . 8 Hz), 5 . 86 (2 H, s), 5 . 40 (2 H, br s), 1 . 48 (6 H, s) ; LC - MS 保持時間 2 . 25 分 ; (M + H) ⁺ 387 。

【 0189 】

(実施例 21)

7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

7 - クロロ - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - アミンから、実施例 10 に記載した方法によって調製した。

【 0190 】

IR _{max} (DR) / cm⁻¹ 3323 , 2967 , 2232 , 1732 , 1595 , 1507 , 1436 , 1234 , 1012 および 794 ; NMR _H (400 MHz, DMSO) 1 . 40 - 1 . 48 (2 H, m), 1 . 55 - 1 . 81 (6 H, m), 4 . 96 (1 H, s), 5 . 50

8.3 (2H, s), 7.04 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.40 (2H, s), 7.55 (1H, d, J 7.0 Hz), 7.73 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.90 (1H, t, J 8.0 Hz), 8.14 (1H, dt, J 8.0, 1.5 Hz), 9.02 - 9.07 (2H, m); (M+H)⁺ 413.

【0191】

(実施例22)

7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

10

実施例10に記載したように、7 - クロロ - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - アミンと3 - シアノフェニルボロン酸(0.09g、0.66mmol)から調製すると、副題化合物(28mg、20%)が黄色い固体として得られた。

【0192】

NMR_H (400 MHz, CDCl₃) 9.06 (2H, m), 8.13 (1H, dt, J 7.8, 1.3 Hz), 7.89 (1H, t, J 7.9 Hz), 7.78 (1H, t, J 7.8 Hz), 7.57 (1H, d, J 7.8 Hz), 7.45 (2H br s), 7.05 (1H, d, J 7.6 Hz), 5.83 (2H, s), 5.20 (1H, s), 3.63 (4H, m), 1.95 (2H, td, J 11.4, 4.5 Hz), 1.33 (1H, d, J 12.4 Hz); LC-MS 保持時間 2.16 分; (M+H)⁺ 429.

20

【0193】

(実施例23)

7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシクロブチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

7 - クロロ - 3 - {6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロブチル] ピリジン - イルメチル} - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンと3 - シアノフェニルボロン酸から、実施例7に記載した方法によって調製すると、副題化合物(0.06g)が白色粉末として得られた。

30

【0194】

NMR_H (400 MHz, DMSO) 1.31 - 1.39 (1H, m), 1.60 - 1.66 (1H, m), 2.04 - 2.08 (2H, m), 2.17 - 2.26 (2H, m), 5.62 (1H, s), 5.89 (2H, s), 7.15 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.40 - 7.51 (3H, m), 7.75 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.90 (1H, t, J 7.5 Hz), 8.15 (1H, d, J 7.5 Hz), 9.04 - 9.12 (2H, m); (M+H)⁺ 399.

40

【0195】

(実施例24)

7 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 - [メトキシメチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

副題化合物を、7 - クロロ - 3 - (6 - メトキシメチルピリジン - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - アミンと適切なアリールボロン酸から、参照例1に記載する方法によって調製した。

【0196】

50

(実施例 25)

S - 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

これは、7 - クロロ - 3 - { 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンと 4 - メチルチアゾールから、実施例 38 の方法によって調製した。

【0197】

(実施例 26)

10

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

これは、7 - クロロ - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミンと 4 - メチルチアゾールから、実施例 38 の方法によって調製した。

【0198】

(実施例 27)

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

20

7 - クロロ - 3 - { 6 - [1 - トリメチルシリルオキシ - 1 - シクロペンチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

室温の、乾燥 THF (1.5 mL) 中の 7 - クロロ - 3 - { 6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン (0.5 g, 1.5 mmol) の溶液を、塩化トリメチルシリル (0.38 mL, 3.0 mmol) で処理し、その後、トリエチルアミン (0.42 mL, 3.0 mmol) で処理し、35 度で一晩攪拌し、さらなる量の塩化トリメチルシリル (0.19 mL, 1.5 mmol) 、次いで、トリエチルアミン (0.21 mL, 1.5 mmol) で処理し、35 度で 24 時間攪拌した。この混合物を水 (6.0 mL) に注ぎ、EtOAc (× 2) で抽出し、減圧下で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製する (SiO₂ : イソヘキサン - EtOAc (3 : 1)) と、副題化合物 (0.55 g, 88 %) が得られた； NMR ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (1H, t, J 7.8 Hz), 7.59 (2H, br s), 7.43 (1H, d, J 7.8 Hz), 5.79 (2H, s), 1.68 (7H, m), 1.40 (2H, m), -0.11 (9H, s); (M+H)⁺ 418。

30

【0199】

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - { 6 - [1 - トリメチルシリルオキシ - 1 - シクロペンチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

40

7 - クロロ - 3 - { 6 - [1 - トリメチルシリルオキシ - 1 - シクロペンチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンと 4 - メチルチアゾールから、実施例 30 について記載される方法によって調製すると、副題化合物 (0.105 g, 20 %) が得られた； NMR ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (1H, t, J 7.9 Hz), 7.72 (1H, s), 7.44 (1H, d, J 7.9 Hz), 7.35 (2H, br s), 7.14 (1H, d, J 7.4 Hz), 5.82 (2H, s), 2.56 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.7

50

3 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.40 (3H, m), -
0.10 (9H, s); (M+H)⁺ 481.

【0200】

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - { 6 - [1 - ヒドロキシ - 1 - シクロペンチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

T H F (6mL) 中の 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - { 6 - [1 - トリメチルシリルオキシ - 1 - シクロペンチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン (0.105g、0.22mmol) の溶液を、フッ化テトラブチルアンモニウム (T H F 中 1.0M、0.33mL、0.33mmol) で処理し、90分間還流させ、冷却し、減圧下で濃縮し、水と E t O A cとの間で分配させた。水相を E t O A cで抽出し、合わせて1つにした有機相を乾燥させ (M g S O₄)、減圧下で濃縮し、E t O A cでトリチュレートし、そして得られた固体を濾過すると、副題化合物 (0.021g、24%) が薄黄色の固体として得られた。

【0201】

N M R _H (400 MHz, D M S O) 1.43 - 1.51 (2H, m), 1.58 - 1.62 (2H, m), 1.67 - 1.73 (2H, m), 1.77 - 1.83 (2H, m), 2.57 (3H, s), 4.97 (1H, s), 5.82 (2H, s), 7.02 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.38 (2H, b), 7.55 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.72 - 7.75 (2H, m); (M+H)⁺ 409。

【0202】

(実施例28)

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

これは、7 - クロロ - 3 - (6 - [4 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミンと4 - メチルチアゾールから、実施例38の方法によって調製した。

【0203】

(実施例29)

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロブチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

これは、7 - クロロ - 3 - (6 - [1 - ヒドロキシシクロブチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミンと4 - メチルチアゾールから、実施例38の方法によって調製した。

【0204】

(実施例30)

7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [メトキシメチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

N - [2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - ({ 6 - メトキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] ホルムアミド

N - (2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) ホルムアミド (商業的に入手可能) と 6 - メトキシメチルピリジン - 2 - メタンアミンから、参照例1に記載する方法によって、調製した。

【0205】

7 - クロロ - 3 - (6 - メトキシメチルピリジン - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

N - [2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - ({ 6 - メトキシメチル } ピリジン - 2 - イルメチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] ホルムアミドから、参照例 1 に記載する方法によつて調製すると、副題化合物が得られた； L C - M S 保持時間 1 . 9 1 分、 (M + H) ⁺ 306。

【 0 2 0 6 】

3 - (6 - メトキシメチルピリジン - 2 - イルメチル) - 7 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

乾燥 T H F (7 . 5 m L) 中の 4 - メチルチアゾール (0 . 1 5 m L , 1 . 6 5 m m o 1) の溶液を、窒素下で - 7 8 に冷却し、 n - B u L i (1 . 0 m L , 1 . 6 5 m m o 1) で処理し、 3 0 分間攪拌し、その後、 Z n C l (1 - M , 1 . 6 5 m L , 1 . 6 5 m m o 1) を添加し、反応混合物を室温に温めた。その後、 7 - クロロ - 3 - (6 - メトキシメチルピリジン - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン (2 5 0 m g , 0 . 8 2 5 m m o 1) を、続いて P d (P P h ₃) ₄ (4 8 m g , 0 . 0 4 m m o 1) を添加し、反応混合物を加熱して 1 時間還流させた。この反応混合物を室温に冷却し、塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した、有機相を水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製する（溶離液： 1 : 1 から 2 : 1 の E t O A c - ヘプタン）と、副題化合物 (3 8 m g , 1 3 %) が黄色い固体として得られた。

【 0 2 0 7 】

I R _{m a x} (D R) / c m - 1 3 3 2 4 , 3 3 0 2 , 2 9 2 1 , 1 6 5
 1 , 1 5 9 6 , 1 5 1 9 , 1 4 1 8 , 1 3 6 6 , 1 2 5 7 , 1 1 9 8 および
 1 1 1 2 ; N M R _H (4 0 0 M H z , D M S O) 7 . 7 8 (1 H , t , J 7 . 5 H z) , 7 . 7 3 (1 H , s) , 7 . 4 3 (2 H , b r s) , 7 . 3 4 (1 H , d , J 7 . 5 H z) , 7 . 0 4 (1 H , d , J 7 . 0 H z) , 5 . 7 8 (2 H , s) , 4 . 4 2 (2 H , s) ,
 3 . 3 3 (3 H , s) および 2 . 5 6 (3 H , s) ; L C 保持時間 1 . 0 1 分 (5 0 : 8 0) ; (M + H) ⁺ 3 6 9 。

【 0 2 0 8 】

(実施例 3 1)

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [ジフルオロメチルオキシメチル] - ピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

6 - ジフルオロメトキシメチルピリジン - 2 - カルボン酸エチル

2 , 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) 酢酸 (4 9 5 m L , 4 . 7 9 m m o 1) を、 M e C N (1 0 m L) 中の 6 - ヒドロキシメチルピリジン - 2 - カルボン酸エチル (8 0 0 m g , 4 . 7 9 m m o 1) および C u I (9 1 m g , 0 . 4 7 9 m m o 1) の溶液に対して、室温で、 < 3 0 の内部温度を維持する速度で、一滴ずつ添加した。この混合物を室温でさらに 2 0 分間攪拌し、食塩水 / 水上に注ぎ、そして E t O A c で抽出した (× 3) 。合わせて 1 つにした抽出物を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィーによって精製する (4 : 1 から 2 : 1 の、イソヘキサン : E t O A c) と、副題化合物 (1 3 0 m g , 1 3 %) が無色の油として得られた； N M R _H (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 0 1 (1 H , d , J 7 . 5 H z) , 7 . 8 9 (1 H , t , J 7 . 5 H z) , 7 . 6 6 (1 H , d , J 7 . 5 H z) , 6 . 4 1 (1 H , t , J 7 4 . 0 H z) , 5 . 1 4 (2 H , s) , 4 . 4 9 (2 H , q , J 7 . 0 H z) , 1 . 4 4 (3 H , t , J 7 . 0 H) ; (M + H) ⁺ 2 3 2 。

【 0 2 0 9 】

10

20

30

40

50

6 - ジフルオロメトキシメチルピリジン - 2 - メタノール

NaBH_4 (377 mg, 9.96 mmol) を、 EtOH (50 mL) 中の 6 - ジフルオロメトキシメチルピリジン - 2 - カルボン酸エチル (2.30 g, 9.96 mmol) の溶液に対して 0 度で添加し、この混合物を 80 度に温め、5 時間攪拌した。この混合物を 0 度に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、減圧下で濃縮し、 EtOAc と食塩水との間で分配させた。有機層を分離させ、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして蒸発させると、副題化合物 (1.50 g, 80%) が無色の油として得られた；NMR_H (400 MHz, CDCl_3) 7.73 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.19 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.39 (1H, t, J 74.0 Hz), 5.02 (2H, s), 4.76 (2H, s); ($M + H$)⁺ 190。

【0210】

2 - プロモメチル - 6 - ジフルオロメトキシメチルピリジン

6 - ジフルオロメトキシメチルピリジン - 2 - メタノールから、実施例 36 に記載する臭素化法によって調製すると、副題化合物 (52%) が得られた；NMR_H (400 MHz, CDCl_3) 7.74 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.37 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.40 (1H, t, J 74.0 Hz), 5.01 (2H, s), 4.53 (2H, s); ($M + H$)⁺ 252, 254。

【0211】

3 - (6 - ジフルオロメトキシメチルピリジン - 2 - イルメチル) - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンと 2 - プロモメチル - 6 - ジフルオロメトキシメチルピリジンから、実施例 36 に記載するアルキル化法によって調製した。

【0212】

Mp : 194.8 - 195.1 ; IR_{max} (DR) / cm⁻¹ 3512, 3295, 3172, 1632, 1574, 1499, 1464, 1436 および 1417; NMR_H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.84 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.40 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.31 (2H, br s), 7.10 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.81 (1H, t, J 75.8 Hz), 6.52 (1H, m), 5.76 (2H, s), 4.92 (2H, s), 2.46 (3H, s); ($M + H$)⁺ 388; C₁₇H₁₅N₇O₂F₂ に対する分析計算値：C, 52.17; H, 3.90; N, 25.30. 実測値：C, 52.69; H, 3.97; N, 25.19。

【0213】

(実施例 32)

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [2 - エトキシエトキシメチル] ピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

3 - (6 - プロモメチルピリジン - 2 - イルメチル) - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンと 2, 6 - ビス(プロモメチル)ピリジンから、実施例 36 に記載するアルキル化法によって調製した；NMR_H (400 MHz, DMSO) 2.46 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.50 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.04 (1H, d,

10

20

30

40

50

J 8.0 Hz), 7.31 (2H, s), 7.49 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.80 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.88 (1H, d, J 3.5 Hz)。TLC(ヘキサン:EtOAc(1:1))Rf = 0.28**。

【0214】

3-(6-エトキシエトキシメチルピリジン-2-イルメチル)-7-(5-メチル-2-フリル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-イルアミン

無水THF(15mL)中の2-エトキシエタノール(242μl、2.5mmol)の溶液を0に冷却し、NaH(100mg、2.5mmol)で処理した。反応物を0で10分間攪拌し、その後、3-(6-ブロモメチルピリジン-2-イルメチル)-7-(5-メチル-2-フリル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-イルアミン(100mg、0.25mmol)で処理し、室温で30分間攪拌した。反応をNH₄C1水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせて1つにした有機相を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。得られた固体をMeOH(10mL)中に懸濁し、ジオキサン(2mL)中の4MのHClで処理し、その後、反応混合物をジエチルエーテル(40mL)で希釈し、得られた固体を濾過によって単離すると、生成物(34mg、31%)が黄色い固体として得られた。

【0215】

IR_{max}(DR)/cm⁻¹ 3519, 3296, 3177, 2877, 1625, 1574, 1499, 1433, 1322, 1228, 112, 1023, 958および767; NMR_H(400MHz, DMSO) 1.09(3H, t, J 7.0 Hz), 2.46(3H, s), 3.42(2H, q, J 7.0 Hz), 3.50(2H, dd, J 5.5 Hz, 3.0 Hz), 3.58(2H, dd, J 5.5 Hz, 4.0 Hz), 4.51(2H, s), 5.73(2H, s), 6.51(1H, dd, J 3.5 Hz, 1.0 Hz), 7.03(1H, d, J 7.5 Hz), 7.29(2H, s), 7.36(1H, t, J 7.5 Hz), 7.88(1H, d, J 3.5 Hz)。

【0216】

(実施例33)

7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-[テトラヒドロフラン-2-イルメチル]オキシメチルピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン

2-ブロモメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシメチル)ピリジン-2,6-ビス(ブロモメチル)ピリジンと(RS)-テトラヒドロフラン-2-メタノールから、実施例32の最終工程について記載したアルキル化法によって調製すると、副題化合物(19%)が得られた; NMR_H(400MHz, CDCl₃) 7.70(1H, t, J 7.5 Hz), 7.42(1H, d, J 7.5 Hz), 7.33(1H, d, J 7.5 Hz), 4.73-4.65(2H, m), 4.52(2H, s), 4.17-4.10(1H, m), 3.93-3.87(1H, m), 3.82-3.77(1H, m), 3.62-3.55(2H, m), 2.03-1.85(3H, m), 1.71-1.62(1H, m); (M+H)⁺ 286, 288。

【0217】

(RS)-3-{6-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシメチル)ピリジン-2-イルメチル}-7-(5-メチル-2-フリル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-イルアミン

7-(5-メチル-2-フリル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-イルアミンと2-ブロモメチル-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメ

10

30

40

50

トキシメチル)ピリジンから、実施例36に記載するアルキル化法によって調製した。

【0218】

Mp : 154.2 - 154.5 ; IR _{m a x} (D R) / cm⁻¹
 3334, 3188, 2871, 1738, 1652, 1600および141
 9 ; NMR _H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, J
 3.5 Hz), 7.78 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.36 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.29 (2H, br s), 7.04
 (1H, d, J 8.0 Hz), 6.53 - 6.51 (1H, m), 5.73 (2H, s), 4.51 (2H, s), 3.98 - 3.93 (1H, m),
 3.74 - 3.68 (1H, m), 3.64 - 3.58 (1H, m), 3.45 - 3.43 (2H, m), 2.46 (3H, s), 1.91 - 1.71 (3H, m), 1.56 - 1.48 (1H, m); (M + H)⁺ 422.

【0219】

(実施例34)
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル]オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 5 - アミン
 2 - プロモメチル - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシメチル)ピリジン
 2, 6 - ビス(プロモメチル)ピリジンと(RS) - テトラヒドロフラン - 3 - メタノールから、実施例32の最終工程について記載したアルキル化法によって調製すると、副題化合物(37%)が得られた；NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 7.70 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.37 - 7.33 (2H, m), 4.63 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.89 - 3.82 (2H, m), 3.77 - 3.72 (1H, m), 3.65 - 3.61 (1H, m), 3.56 - 3.46 (1H, m), 2.66 - 2.56 (1H, m), 2.09 - 1.99 (1H, m), 1.69 - 1.60 (1H, m); (M + H)⁺ 286, 288.

【0220】

(RS) - 3 - {6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシメチル]ピリジン - 2 - イルメチル) - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4.5 - d]ピリミジン - 5 - イルアミン

7 - (5 - メチル - 2 - フリル - 1H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 5 - イルアミンと2 - プロモメチル - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシメチル)ピリジンから、実施例36に記載されるアルキル化法によって調製した。

【0221】

Mp : 168.7 - 168.9 ; IR _{m a x} (D R) / cm⁻¹
 3514, 3293, 3171, 2935, 2860, 1610, 1575, 1498および1434；NMR _H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.79 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.34 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.28 (2H, br s), 7.06 (1H, d, J 7.5 Hz), 6.51 (1H, dd, J 3.5, 1.0 Hz), 5.73 (2H, s), 4.49 (2H, s), 3.71 - 3.55 (3H, m), 3.44 - 3.33 (3H, m), 2.51 - 2.41 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.93 - 1.84 (1H, m), 1.54 - 1.45 (1H, m); (M + H)⁺ 422.

【0222】

(実施例35)
 7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [2 - イソプロピルオキシエトキシ

1メチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

2 - プロモメチル - 6 - (イソプロピルオキシエトキシメチル) ピリジン

2 , 6 - ビス (プロモメチル) ピリジンと 2 - (イソプロピルオキシ) エタノールから、実施例 3 2 の最終工程について記載したアルキル化法によって調製すると、副題化合物 (28%) が得られた； NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 7.69 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.43 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.33 (1H, d, J 7.5 Hz), 4.69 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.73 - 3.69 (2H, m), 3.68 - 3.58 (3H, m), 1.18 (6H, d, J 6.0 Hz); (M+H)⁺ 288, 290。 10

【0223】

3 - { 6 - (イソプロピルオキシエトキシメチル) ピリジン - 2 - イルメチル } - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンと 2 - プロモメチル - 6 - (イソプロピルオキシエトキシメチル) ピリジンから、実施例 3 6 に記載するアルキル化法によって調製した。

【0224】

Mp : 127.4 - 127.6 ; IR _{max} (DR) / cm⁻¹ 20
 3484, 3326, 3210, 2968, 2869, 1640, 1569,
 , 1541, 1512, 1438 および 1416; NMR _H (400 M
 Hz, DMSO) 7.88 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.78 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, J 7.5 Hz),
 , 7.28 (2H, br s), 7.03 (1H, d, J 7.5 Hz), 6.51 (1H, dd, J 3.5, 1.0 Hz), 5.73 (2H, s),
 4.51 (2H, s), 3.58 - 3.47 (5H, m), 2.46 (3H, s), 1.06 (6H, d, J 6.0 Hz); (M+H)⁺ 424。 30

【0225】

(実施例 3 6)

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [1 - メトキシ - 1 - メチルエチル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

2 - ヒドロキシメチル - 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン

臭化メチルマグネシウム (3:1 のトルエン / THF 中 1.0 M, 19.7 mL, 27.6 mmol) を、0 の THF (15 mL) 中の 2 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1.0 g, 5.52 mmol) の攪拌溶液にゆっくりと添加し、この混合物を室温に温め、16時間攪拌した。この反応混合物を NH₄C₁ 水溶液でクエンチし、EtOAc と飽和 NH₄C₁ 水溶液との間で分配させ、有機部分を分離させ、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして蒸発させた。この残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製すると (1:1 の EtOAc : イソヘキサン)、副題化合物 (530 mg, 58%) が無色の油として得られた； NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 7.72 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.32 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.19 (1H, d, J 7.5 Hz), 4.79 (2H, s), 4.42 (1H, br s), 3.18 (1H, br s), 1.57 (6H, s); (M+H)⁺ 168。 40

【0226】

2 - tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン

イミダゾール (2.27 g、33.3 mmol) を、DMF (70 mL) 中の 2 - ヒドロキシメチル - 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン (5.30 g、31.7 mmol) と塩化tert - ブチルジメチルシリル (5.02 g、33.3 mmol) の攪拌溶液に添加し、この混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物を水の上に注ぎ、EtOAc で抽出し、有機部分を分離させ、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、蒸発させると、副題化合物 (8.19 g、92%) が無色の油として得られた；NMR H (400 MHz, CDCl₃) 7.74 - 7.70 (1H, m), 7.40 - 7.38 (1H, m), 7.20 - 7.18 (1H, m), 5.34 (1H, s), 4.83 (2H, s), 1.52 (6H, s), 0.97 (9H, s), 0.13 (6H, s); (M + H)⁺ 282。 10

【0227】

2 - tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 6 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン

NaH (285 mg、7.12 mmol) を、室温の DMF (30 mL) 中の 2 - tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン (2.0 g、7.12 mmol) の攪拌溶液に少量ずつ添加した。20 分後、ヨウ化メチル (1.33 mL、21.4 mmol) を添加し、この混合物を 50 °C に温め、この温度で 16 時間攪拌した。この混合物を水の上に注ぎ、EtOAc で抽出 ($\times 3$)、合わせて 1 つにした抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製する (20 : 1 ~ 10 : 1 のイソヘキサン : EtOAc)、副題化合物 (1.20 g、57%) が無色の油として得られた；NMR H (400 MHz, CDCl₃) 7.69 - 7.65 (1H, m), 7.38 - 7.34 (2H, m), 4.81 (2H, s), 3.15 (3H, s), 1.53 (6H, s), 0.96 (9H, s), 0.12 (6H, s)。 20

【0228】

2 - ヒドロキシメチル - 6 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン

$AcOH$ (45 mL)、THF (15 mL)、および H_2O (15 mL) 中の 2 - tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 6 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン (1.20 g、4.08 mmol) の溶液を、室温で 48 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を DCM と飽和 $NaHCO_3$ 水溶液との間で分配させた。有機部分を分離させ、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、蒸発させると、副題化合物 (740 mg、100%) が無色の油として得られた；NMR H (400 MHz, CDCl₃) 7.70 - 7.66 (1H, m), 7.48 - 7.45 (1H, m), 7.07 - 7.04 (1H, m), 4.74 (2H, d, J 5.0 Hz), 4.14 (1H, t, J 5.0 Hz), 3.18 (3H, s), 1.57 (6H, s)。 30

【0229】

2 - プロモメチル - 6 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン

四臭化炭素 (1.59 g、4.80 mmol) を、0 °C の DCM (50 mL) 中の 2 - ヒドロキシメチル - 6 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン (724 mg、4.00 mmol) およびトリフェニルホスфин (1.15 g、4.40 mmol) の攪拌溶液に、少量ずつ添加した。この混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製する (20 : 1 ~ 5 : 1 のイソヘキサン : EtOAc) と、副題化合物 (732 mg、75%) が無色の油として得られた；NMR H (400 MHz, CDCl₃) 7.69 - 7.65 (1H, m), 7.46 - 7.43 (1H, m), 7.32 - 7.30 (1H, m), 4.55 (2H, s), 3.17 (3H, s), 1.55 (6H, s)。 40

【0230】

3 - { 6 - (2 - メトキシ - 2 - プロピル) ピリジン - 2 - イルメチル } - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン

N a H (1 0 0 m g 、 2 . 5 0 m m o l) を、 0 の D M F (1 0 m L) 中のトリアゾール (5 3 8 m g 、 2 . 5 0 m m o l) の搅拌懸濁液に少量ずつ添加した。 1 5 分後、 D M F (3 m L) 中の 2 - プロモメチル - 6 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン (7 3 2 m g 、 3 . 0 0 m m o l) を添加し、この混合物を室温に温め、 1 6 時間搅拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を M e O H 中にとり、シリカ上で蒸発させ、その後、カラムクロマトグラフィーによって精製する (1 : 1 ~ 2 : 1 の E t O A c : イソヘキサン) と、副題化合物 (2 8 0 m g 、 3 0 %) が灰色がかかった白色の固体として得られた。

M p : 1 7 8 . 0 - 1 7 8 . 5 ; I R _{m a x} (D R) / c m ⁻¹ 3 4 6 9 , 3 3 1 7 , 3 1 7 5 , 2 9 8 2 , 2 9 3 2 , 2 8 2 5 , 1 6 4 8 , 1 5 6 8 , 1 5 1 2 および 1 4 3 6 ; N M R _H (4 0 0 M H z , D M S O) 7 . 8 8 (1 H , d , J 3 . 0 H z) , 7 . 7 6 (1 H , t , J 7 . 5 H z) , 7 . 4 1 (1 H , d , J 7 . 5 H z) , 7 . 2 4 (2 H , b r s) , 7 . 0 2 (1 H , d , J 7 . 5 H z) , 6 . 5 2 - 6 . 5 0 (1 H , m) , 5 . 7 7 (2 H , s) , 3 . 0 1 (3 H , s) , 2 . 4 6 (3 H , s) , 1 . 2 8 (6 H , s) ; (M + H) ⁺ 3 8 0 。

【 0 2 3 1 】

(実施例 3 7)

7 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - (6 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

3 - (6 - プロモメチルピリジン - 2 - イルメチル) - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミンとトリフルオロエタノールから、実施例 3 2 に記載した方法によって調製した。

【 0 2 3 2 】

I R _{m a x} (D R) / c m ⁻¹ 3 2 8 2 , 3 0 9 8 , 1 9 5 4 , 1 6 4 9 , 1 5 2 0 , 1 4 6 3 , 1 2 8 2 , 1 1 6 5 , 1 0 2 9 および 7 6 1 ; N M R _H (4 0 0 M H z , D M S O) 2 . 4 6 (3 H , s) , 4 . 1 4 (2 H , q , J 9 . 0 H z) , 4 . 6 8 (2 H , s) , 5 . 7 6 (4 H , s) , 6 . 5 2 (1 H , d , J 3 . 0 H z) , 7 . 1 1 (1 H , d , J 7 . 5 H z) , 7 . 3 7 (1 H , d , J 7 . 5 H z) , 7 . 8 4 (1 H , t , J 7 . 5 H z) , 7 . 8 9 (1 H , d , J 3 . 0 H z) 。

【 0 2 3 3 】

(実施例 3 8)

S - 7 - (チアゾール - 2 - イル) - 3 - (6 - [テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシメチルピリド - 2 - イルメチル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - アミン

- 7 8 の乾燥 T H F (8 m L) 中のチアゾール (0 . 0 7 0 g 、 0 . 8 2 2 m m o l) の溶液を、 n - ブチルリチウム (ヘキサン中 2 . 5 M 、 0 . 3 9 m L 、 0 . 9 8 7 m m o l) で処理し、 2 0 分間搅拌し、 Z n C l ₂ の溶液 (T H F 中 0 . 5 - M 、 2 . 4 7 m L) で処理し、その後、室温に温め、 1 時間搅拌した。この混合物を 7 - クロロ - 3 - { 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシメチル] ピリジン - 2 - イルメチル } - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 5 - イルアミン (0 . 0 9 9 g 、 0 . 2 7 4 m m o l) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 1 6 g 、 0 . 0 1 4 m m o l) で処理し、還流させながら 5 時間加熱し

10

20

30

40

50

、冷却し、減圧下で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製する (SiO_2 ; EtOAc) と、副題化合物 (0.024 g, 21%) が固体として得られた。

NMR ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) 8.28 (1H, d, J 3.0 Hz), 8.17 (1H, d, J 3.0 Hz), 7.79 (1H, t, J 8.0 Hz), 7.50 (2H, br s), 7.35 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.08 (1H, d, J 8.0 Hz), 5.78 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.22 - 4.19 (1H, m), 3.75 - 3.60 (4H, m) および 1.99 - 1.88 (2H, m); LC-MS 保持時間 1.89 分; ($M + H$)⁺ 411。 10

【0234】

以下の例は、本発明の一部を構成するものではない：

参照例 1：7-フェニル-3-(6-[2-オキソピロリジン-1-イル]ピリド-2-イルメチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン

6-ブロモピリジン-2-メタノール

MeOH (120 mL) 中の 6-ブロモピリジン-2-カルバルデヒド (10.00 g, 53.76 mmol) の溶液を水素化ホウ素ナトリウム (2.04 g, 53.76 mmol) で処理し、1 時間攪拌し、 EtOAc と水との間で分配させた。有機相を分離させ、水相を酢酸エチルで再び抽出した。合わせて 1 つにした有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮すると、副題化合物 (9.76 g, 97%) が薄い黄色の液体として得られた；LC-MS 保持時間 1.52 分、($M + H$)⁺ 188 および 190。 20

【0235】

1-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン (6-ブロモピリジン-2-メタノール (9.76 g, 51.9 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.99 g, 5.19 mmol)、 N, N' -ジメチルエタン-1,2-ジアミン (1.12 mL, 10.38 mmol)、1,4-ジオキサン (400 mL)、および炭酸カリウム (14.35 g, 103.84 mmol) の混合物を、還流させながら 8 時間加熱し、冷却し、減圧下で濃縮し、 EtOAc と水との間で分配させた。有機相を分離させ、水相を EtOAc で再び抽出し、合わせて 1 つにした有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮すると、副題化合物 (10.19 g、定量的) が薄い黄色の固体として得られた；NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) 8.32 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.69 (1H, dd, J 8.5, 7.5 Hz), 6.96 (1H, dd, J 7.5, 1.5 Hz), 4.71 (2H, d, J 5.0 Hz), 4.17 - 4.13 (2H, m), 3.50 (1H, t, J 5.0 Hz), 2.70 - 2.66 (2H, m), 2.19 - 2.11 (2H, m); ($M + H$)⁺ 193；LC-MS 保持時間 1.46 分。 30

【0236】

1-(6-ブロモメチルピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン (6-ブロモメタン (600 mL) 中の 1-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン (10.19 g, 53.01 mmol) の攪拌溶液を、トリフェニルホスフィン (15.29 g, 58.31 mmol) で、続いて四臭化炭素 (15.66 g, 58.31 mmol) で処理し、1 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製する (SiO_2 ; EtOAc :ヘキサン (1:1)) と、副題化合物 (10.19 g) が白色固体として得られた。これには、不純物として酸化トリフェニルホスフィンも含まれていた；NMR ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) とりわけ 8.22 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.81 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.28 (1H, d, J 7.5 Hz), 4.63 (2H, s), 3.98 (2H, t, J 7.0 Hz)， 40

2.58 (2 H, t, J 8.0 Hz) および 2.08-2.00 (2 H, m); (M + H)⁺ 255, 257。

【0237】

1 - (6 - アジドメチルピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン

D M F (80 mL) 中の、酸化トリフェニルホスフィン不純物を含む 1 - (6 - プロモメチルピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン (10.19 g, 39.94 mmol) の溶液を、アジ化ナトリウム (2.60 g, 39.94 mmol) で処理し、18時間攪拌し、E t O A c と水との間で分配させた。有機相を分離させ、水相を E t O A c で再び抽出した (×2)。合わせて1つにした有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮すると、副題化合物が酸化トリフェニルホスフィンが混入している黄色い油として得られた。これを、それ以上精製せずに次の工程で使用した; L C - M S 保持時間 2.19 分、(M + H)⁺ 218。

【0238】

1 - (6 - アミノメチルピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン

エタノール (100 mL) 中の粗 1 - (6 - アジドメチル - ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン (酸化トリフェニルホスフィンを含む) の溶液を、白金 (炭素上の 5%) で処理し、水素下、45°、大気圧で 18 時間攪拌し、セライトのパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮し、その後、トルエン、次いでクロロホルムを用いて共に蒸発させる (co-evaporated) と、副題化合物 (11.32 g) が酸化トリフェニルホスフィンが混入している白色固体として得られた; L C - M S 保持時間 0.66 分、(M + H)⁺ 192。

【0239】

N - (2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - { ([6 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルメチル] アミノ) ピリミジン - 5 - イル} ホルムアミド

プロパン - 2 - オール (100 mL) 中の N - (2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) ホルムアミド (3.61 g, 17.43 mmol) および 1 - (6 - アミノメチルピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン (酸化トリフェニルホスフィンを含む) (10.00 g、およそ 50 mmol) およびトリエチルアミン (4.86 mL, 34.86 mmol) の混合物を、還流させながら 18 時間加熱し、冷却し、得られた沈殿を濾過すると、副題化合物 (3.41 g) が灰色がかった白色の固体として得られた; NMR_H (400 MHz, d₆ - DMSO) 9.21 (1 H, s), 8.20 (1 H, d, J 1 Hz), 8.12 (1 H, d, J 8.5 Hz), 7.73 (1 H, t, J 7.5 Hz), 7.38 (1 H, t, J 6 Hz), 7.02 (1 H, d, J 7.5 Hz), 6.45 (2 H, br s), 4.53 (2 H, d, J 6.0 Hz), 4.00-3.95 (2 H, m), 2.57 (2 H, t, J 8.0 Hz) および 2.08-2.00 (2 H, m)。

【0240】

1 - {6 - [(2,5 - ジアミノ - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) メチル] ピリジン - 2 - イル} ピロリジン - 2 - オン

エタノール (36 mL) 中の N - (2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - { [6 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルメチル] アミノ} ピリミジン - 5 - イル) ホルムアミド (3.41 g, 9.43 mmol) としての混合物を塩酸 (6-M、8 mL) で処理し、還流させながら 2 時間加熱し、冷却し、そして水酸化ナトリウム水溶液 (5-M) で pH を 13 に調整した。この混合物を E t O A c で抽出し (×3)、合わせて 1 つにした有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮すると、副題化合物 (2.12 g, 68%) がコーラルピンク色の固体として得られた; L C - M S 保持時間 1.64 分; (M + H)⁺ 334。

【0241】

1 - [6 - (5 - アミノ - 7 - クロロ [1,2,3] トリアゾロ [4,5-d] ピリミ

10

20

30

40

50

ジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ピロリジン - 2 - オン

0 の冰酢酸 (6 mL) および EtOH (24 mL) 中の 1 - [(2,5 - ジアミノ - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) メチル] ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 2 - オン (2.10 g、6.29 mmol) の懸濁液を、水 (1.5 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (0.564 g、8.17 mmol) の溶液で処理し、2時間攪拌し、室温に温め、得られた沈殿を濾過し、乾燥させると、副題化合物 (1.67 g、77%) が灰色がった白色の固体として得られた；LC - MS 保持時間 1.99 分、(M + H)⁺ 345。

【0242】

1 - [6 - (5 - アミノ - 7 - フェニル [1,2,3] トリアゾロ [4,5-d] ピリミジン - 3 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 2 - オン 10

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) および 1,4 - ジオキサン (20 mL) 中の 1 - [6 - (5 - アミノ - 7 - クロロ [1,2,3] トリアゾロ [4,5-d] ピリミジン - 3 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 2 - オン (0.50 g、1.45 mmol) とフェニルボロン酸 (0.354 g、2.90 mmol) の混合物を、窒素流を用いて 10 分間脱気し、その後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.083 g、0.0725 mmol) で処理し、2時間還流させ、その後、EtOAc と水との間で分配させた。有機相を分離させ、水相を EtOAc で再び抽出した (×2)。合わせて 1 つにした有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮すると、黄色い固体 (1.00 g) が得られた。これをカラムクロマトグラフィーによって精製した [SiO₂; EtOAc - ヘキサン (1:1)、その後 EtOAc]。得られた黄色い固体 (0.68 g) をジエチルエーテルでトリチュレートすると、副題化合物 (0.38 g、68%) が灰色がかった白色の固体として得られた。

【0243】

NMR_H (400 MHz, d₆ - DMSO) 8.77 - 8.74 (2H, m), 8.19 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.79 (1H, t, J 7.5 Hz), 7.66 - 7.65 (2H, m), 7.32 (2H, br s), 6.96 (1H, d, J 7.5 Hz), 5.77 (2H, s), 3.67 (2H, t, J 7 Hz) および 1.99 - 1.89 (2H, m); LC - MS 保持時間 2.32 分; (M + H)⁺ 3087。

【0244】

生物学的方法

アデノシン受容体の結合：hA₁受容体との結合親和性

これらの化合物を、ヒトアデノシン A₁受容体へのインビトロでの結合を測定するアッセイにおいて、アデノシン A₁受容体選択的放射性リガンドである 8 - シクロペンチル - 1,3 - ジプロピルキサンチン ([³H]DPCPX) の置き換えを標準的技術を使用して決定することによって試験した。例えば、Lohse MJら (1987), 8 - Cy clo pentyl - 1,3 - di propyl xanthine (DPCPX) -- a selective high affinity antagonist radioligand for A1 adenosine receptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 336 (2): 204 - 10 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる) を参照のこと。

【0245】

凍結した CHO - K1 細胞 (ヒトアデノシン A₁受容体発現ベクターでトランスフェクトされた) を、1つのペレットあたり 130 mL の、10 mM の MgCl₂ と 0.1 IU / mL のアデノシンデアミナーゼを含む 50 mM の Tris HCl 緩衝液 (pH 7.5) 中で、Ultra-Turrax ホモジナイザーを使用してホモジナイズした。得られたホモジネートを結合にすぐに使用するために保存した。結合アッセイは、[³H] - D

10

20

20

30

40

50

P C P X (3 . 0 nM) 、メンブレン、および追加薬を含む、 2 5 0 μL の全量の中で行った。全結合は、薬物希釈緩衝液 (5 0 mM の Tris - HCl pH 7 . 5 、 1 0 mM の MgCl₂ 、 5 % の DMSO) を使用して決定した。非特異的結合 (NSB) は、 3 0 0 μM の N 6 - シクロヘキシルアデノシン (C H A) を使用して決定した。 2 1 で 9 0 分間のインキュベーション後、アッセイを、 G F / B フィルター (0 . 1 % (w / v) のポリエチレンイミンの中に予め浸した) を用い、 Canberra Packard filtermate 196 を用いた迅速な濾過によって終結し、氷冷した Tris - HCl (pH 7 . 4) で 3 回洗浄した。フィルターをそのままにして一晩乾燥させ、その後、 Microscint - 0 シンチレーション液をフィルターに加えた。次いで、このフィルターを少なくとも 2 時間そのままにし、その後、放射活性を Canberra Packard TopCount マイクロプレートシンチレーションカウンターを使用して評価した。
10

【 0 2 4 6 】

遊離のリガンド濃度を決定するために、 3 つのバイアルを、 Beckman LS 6500 多目的シンチレーションカウンター (Beckman LS 6500 multipurpose scintillation counter) 上で、 4 mL の Ultima - Gold MV シンチラントを含む 2 5 μL の [³ H] D P C P X を用いてカウントした。

【 0 2 4 7 】

データは、 4 パラメーターのロジスティック方程式と非線形回帰を使用して分析した。これにより親和性定数 (pIC₅₀) と傾きパラメーター (slope parameters) を得た：
20

【 0 2 4 8 】

【 数 1 】

$$E = NSB + \frac{\text{全結合} - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]} \right)^{\text{傾き}}}$$

式中、 E は結合量であり、 [A] は競合因子の濃度である。その後、 K_i を、 Cheng - Prusoff 式 (Cheng - Prusoff equation) を使用して決定した：
30

【 0 2 4 9 】

【 数 2 】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

アデノシン受容体の結合 : h A_{2A} 受容体との結合親和性

これらの化合物を、ヒトアデノシン A_{2A} 受容体に対するインピトロでの結合を測定するアッセイにおいて、アデノシン A_{2A} 受容体選択的放射性リガンドである塩酸 4 - [2 - [[6 - アミノ - 9 - (N - エチル - - D - リボフラヌロンアミノドシリル) - 9 H - ブリン - 2 - イル]] アミノ] エチル] ベンゼンプロパン酸 ([³ H] CGS - 21680) の置き換えを標準的技術を使用して決定することによって試験した。例えば、 Jarvisら、 J Pharmacol Exp Ther. , 251 (3) : 888 - 93 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる) を参照のこと。
40

【 0 2 5 0 】

凍結した HEK - 293 細胞を、ペレット 1 つあたり 6 5 mL の、 1 0 mM の MgCl₂ と 0 . 1 I U / mL のアデノシンデアミナーゼを含む 5 0 mM の Tris - HCl 緩衝液 (pH 7 . 5) 中で、 Ultra - Turrax ホモジナイザーを使用してホモジナイズした。得られたホモジネートを、結合アッセイにおいてすぐに使用するために保存した
50

。結合アッセイは、[³H]-CGS 21680(20.0 nM)、メンブレン、および追加薬を含む250 μLの全量の中で行った。全結合は、薬物希釈緩衝液(50 mMのTris-HCl pH 7.5、10 mMのMgCl₂、5%のDMSO)を使用して決定した。非特異的結合は、300 μMのCHAを使用して決定した。21で90分間のインキュベーション後、アッセイを、GF/Bフィルター(0.1% (w/v)のポリエチレンイミンの中に予め浸した)での迅速な濾過によって、Canberra Packard filtermate 196を使用して終結し、氷冷したTris-HCl(pH 7.4)で3回洗浄した。フィルターを一晩そのままにして乾燥させ、その後、Microscint-0シンチレーション液をフィルターに添加した。次いで、フィルターを少なくとも2時間そのままにし、その後、放射活性を、Canberra Packard Top Countマイクロプレートシンチレーションカウンターを使用して評価した。

【0251】

遊離のリガンド濃度を決定するために、3つのバイアルを、4 mLのUltima-Gold MVシンチラントを含む25 μLの[³H]CGS 21680を用いて、Becckman LS 6500多目的シンチレーションカウンター上でカウントした。

【0252】

データは、4パラメーターのロジスティック方程式と非線形回帰を使用して分析した。これにより親和性定数(pIC₅₀)と傾きパラメーターを得た：

【0253】

【数3】

$$E = NSB + \frac{\text{全結合} - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]} \right)^{\text{傾き}}}$$

式中、Eは結合量であり、[A]は競合因子の濃度である。その後、K_iをCheng-Prusoff式を使用して決定した：

【0254】

【数4】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

アデノシン受容体の結合：hA_{2B}受容体との結合親和性

これらの化合物を、ヒトアデノシンA₃受容体に対するインビトロでの結合を測定するアッセイにおいて、アデノシンA_{2B}受容体放射性リガンドである4-(2-[7-アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[2,3-a][1,3,5]トリアジン-5-イルアミノ]エチル)フェノール([³H]-ZM241385)の置き換えを標準的技術を使用して決定することによって試験した。例えば、Ji and Jacobson., Drug Design and Discovery., 16:217-226(これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる)を参照のこと。

【0255】

凍結したHEK-293細胞を、1つのペレットあたり65 mLの、10 mMのMgCl₂、10 mMのEDTA、0.1 mMのベンズアミジン、および0.1 IU/mLのアデノシンデアミナーゼを含む50 mMのTris-HCl緩衝液(pH 7.5)中で、Ultrex-Turraxホモジナイザーを使用してホモジナイズした。得られたホモジネートを、結合アッセイにおいてすぐに使用するために保存した。結合アッセイは、[³H]-ZM241385(20 nM)、メンブレン、および追加薬を含む250 μLの全量の中で行った。全結合は、薬物希釈緩衝液(50 mMのTris-HCl pH 7.5、10 mMのMgCl₂、5%のDMSO)を使用して決定した。非特異的結合は、10 μ

MのZM241385を使用して決定した。21で60分間のインキュベーションの後、アッセイを、GF/Bフィルター(0.1%(w/v)のポリエチレンイミンの中に予め浸した)を用い、Canberra Packard filtermate 196を使用した迅速な濾過によって終結し、氷冷したTris-HCl(pH7.4)で3回洗浄した。フィルターをそのままにして一晩乾燥させ、その後、Microscint-0シンチレーション液をフィルターに添加した。次いで、フィルターを少なくとも2時間そのままにし、その後、放射活性を、Canberra Packard Top Countマイクロプレートシンチレーションカウンターを使用して評価した。

【0256】

遊離のリガンド濃度を決定するために、3つのバイアルを、4mLのUltima-Gold MVシンチラントを含む25μLの[³H]-ZM241385を用いて、Beckman LS6500多目的シンチレーションカウンター上でカウントした。 10

【0257】

データは、4パラメーターのロジスティック方程式と非線形回帰を使用して分析した。これにより、親和性定数(pIC₅₀)と傾きパラメーターを得た:

【0258】

【数5】

$$E = NSB + \frac{\text{全結合} - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]} \right)^{\text{傾き}}}$$

20

式中、Eは結合量であり、[A]は競合因子の濃度である。この後、K_iをCheng-Prusoff式を使用して決定した:

【0259】

【数6】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

アデノシン受容体の結合: hA₃受容体との結合親和性

30

これらの化合物を、ヒトアデノシンA₃受容体に対するインピトロでの結合を測定するアッセイにおいて、アデノシンA₃受容体選択的放射性リガンドである4-アミノベンジル-5'-N-メチルカルボキサミドアデノシン([¹²⁵I]-AB-MECA)の置き換えを標準的技術を使用して決定することによって試験した。例えば、Olahら、Mol Pharmacol., 45(5): 978-82(これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる)を参照のこと。

【0260】

凍結したCHO-K1細胞を、1つのペレットあたり45mLの、10mMのMgCl₂、1mMのEDTA、および0.1IU/mLのアデノシンデアミナーゼを含む50mMのTris-HCl緩衝液(pH7.5)中で、Ultرا-Turraxホモジナイザーを使用してホモジナイズした。得られたホモジネートを、結合アッセイにおいてすぐに使用するために保存した。 40

40

【0261】

結合アッセイは、[¹²⁵I]-AB-MECA(0.04~0.08nM)、メンブレン、および追加薬を含む250μLの全量の中で行った。全結合は、薬物希釈緩衝液(50mMのTris-HCl pH7.5、10mMのMgCl₂、5%のDMSO)を使用して決定した。非特異的結合は、10μMのIB-MECAを使用して決定した。21で60分間のインキュベーションの後、アッセイを、GF/Bフィルター(0.1%(w/v)のポリエチレンイミンの中に予め浸した)を用い、Canberra Packard filtermate 196を使用した迅速な濾過によって終結し、氷冷し

50

たTriis-HCl(pH 7.4)で3回洗浄した。フィルターをそのままにして一晩乾燥させ、その後、Microscint-0シンチレーション液をフィルターに添加した。次いで、フィルターを少なくとも2時間そのままにし、その後、放射活性を、Camberra Packard TopCountマイクロプレートシンチレーションカウンターを使用して評価した。

【0262】

遊離のリガンド濃度を決定するために、3つのバイアルを、4mLのUltima-Gold MVシンチラントを含む25µLの[¹²⁵I]-AB-MECAを用いて、Beckman LS6500多目的シンチレーションカウンター上でカウントした。

【0263】

データは、4パラメーターのロジスティック方程式と非線形回帰を使用して分析した。これにより、親和性定数(pIC_{50})と傾きパラメーターを得た：

【0264】

【数7】

$$E = NSB + \frac{\text{全結合} - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]} \right)^{\text{傾き}}}$$

式中、Eは結合量であり、[A]は競合因子の濃度である。この後、 K_i をCheng-Prusoff式を使用して決定した：

【0265】

【数8】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

上記に記載したアッセイを使用して、本発明の多数の例示的な化合物について結合データを収集した。これらのデータを以下の表1に示す。

【0266】

10

20

【表1】

実施例番号	結合親和性				結合選択性		
	hA1-Ki	hA2A-Ki	hA2B-Ki	hA3-Ki	A1/A2a	A2b/A2a	A3/A2a
1 (S異性体)	192	3.4	3975	2498	56	1157	727
1 (R異性体)	143	3.4	5513	2516	42	1605	733
2	360.3	1.9	2192.3	706.3	192	1165	375
3	366.2	1.6	976.2	754.1	226	602	465
4	196.5	3.1	1134.3	1635.1	63	366	528
5	852.6	4.3	4199.7	8521.5	199	980	1989
6	354.1	1.1	1373.4	1498.2	313	1216	1326
7	731.2	13.4	1244.7	8522.8	54	93	634
8	214.3	4.8	1299.2	3762.2	44	269	780
9	706.1	9.8	3405.9	NT	72	347	NT
11	319.9	5.2	3265.6	4304.6	62	634	836
12	270.2	2.8	1000.3	8173.7	96	354	2893
14	498.4	6.0	437.1	612.9	83	73	102
17	385.7	9.9	4688.7	1947.4	39	472	196
20	731.2	13.4	1244.7	8522.8	54	93	634
21	2389.1	23.9	2047.7	NT	100	86	NT
23	1333.3	14.8	6821.6	NT	90	462	NT
27	1729.3	11.3	5741.2	7523.2	154	510	668
30	798.6	4.8	2373.4	4599.9	168	498	965
32	333.7	4.6	2022.4	2495.9	73	442	545
33	298.9	7.2	1975.7	2178.5	42	274	303
34	164.4	4.1	1893.9	2123.5	40	457	513
35	357.2	4.5	3452.9	2396.4	79	761	528
36	421.6	4.5	NT	939.3	93	NT	208
37	231.2	4.4	2383.9	2489.3	52	536	560
38	2089.3	28.4	2979.8	NT	73	105	NT

NT = 試験しなかった

表1

比較の目的のために、国際特許出願公開番号 WO 02 / 055083 に記載されているいくつかの公知のアデノシン A_{2A} アンタゴニストも試験した。得られた結果を以下の表2に示す。

【0267】

10

20

30

【表2】

WO 02/055083 実施例番号	結合親和性				結合選択性		
	hA1- Ki	hA2A- Ki	hA2B- Ki	hA3- Ki	A1/A2a	A2b/A2a	A3/A2a
151	101.5	5.3	276.3	830.8	19	52	156
183	84.1	1.3	231.0	655.6	67	183	519
213	584.5	2.7	270.7	1695.3	216	100	625
217	153.1	2.9	381.7	475.5	53	131	163
247	276.0	3.0	453.8	1461.2	92	151	487

10

表2

実施例 151 = 3 - (3 - アミノベンジル) - 7 - フェニル - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 5 - アミン。 20

【0268】

実施例 183 = 3 - (6 - メトキシメチル - 2 - ピリジルメチル) - 7 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 5 - アミン。

【0269】

実施例 213 = 塩酸 7 - (2 - フリル) - 3 - (6 - ヒドロキシメチル - 2 - ピリジルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 5 - アミン。

【0270】

実施例 217 = 7 - (2 - フリル) - 3 - (6 - イソブチルオキシメチル - 2 - ピリジルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 5 - アミン。 30

【0271】

実施例 247 = 7 - (2 - フリル) - 3 - (6 - イソプロポキシメチル - 2 - ピリジルメチル) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 5 - アミン。

【0272】

インビボでの潜在的抗パーキンソン病活性の評価：ハロペリドール誘導性ハイポコモーション(Hypolocomotion)モデル

アデノシンアンタゴニスト(例えば、テオフィリン)が、げっ歯類において、ドーパミンアンタゴニスト(例えば、ハロペリドール)の行動抑制効果を反転させ得ることがこれまでに報告されている(例えば、Mandhane S.N.ら、Adenosine A₂ receptors modulate haloperidol-induced catalepsy in rats. Eur. J. Pharmacol. 1997, 328, 135-141(これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる)を参照のこと)。このアプローチはまた、潜在的抗パーキンソン病効果を持つ薬物をスクリーニングするための妥当な方法と考えられる。したがって、マウスにおける、新規のアデノシンアンタゴニストのハロペリドール誘導性の自発運動の消失をブロックする能力は、インビボにおいて、および潜在的抗パーキンソン病効果の両方を評価するために使用することができる。 40

【0273】

雌のTOKマウス(25~30g)を全ての実験に使用する。動物は8匹のグループで(50

ケージの大きさ - 40 cm (幅) × 40 cm (長さ) × 20 cm (高さ))、12時間の明 / 暗サイクル (08 : 00 に光をつける) で、温度 (20 ± 2) および湿度 (55 ± 15 %) を制御した環境下で飼育する。動物は、餌および水を自由に摂れるようにし、実験で使用する前に、運搬後、少なくとも 7 日間慣れさせる。

【0274】

液体の注射用ハロペリドール (例えば、それぞれハロペリドール B P を 5 mg 含む、B aker Norton、Harlow、Essex による 1 mL の Serenace アンプル) を生理食塩水を使用して 0.02 mg / mL の最終濃度に希釈する。試験化合物は、通常は、8 % の Tween 中の水性懸濁液として調製する。化合物は全て、10 mL / kg の容量で腹腔内投与する。

10

【0275】

試験の 1.5 時間前に、マウスに 0.2 mg / kg のハロペリドール (ベースラインの自発運動を少なくとも 50 % 低下させる用量) を投与する。試験物質は、通常は、試験の 5 ~ 60 分前に投与する。その後、動物を清潔な、透明なポリカーボネートのケージ (有孔平板の、20 cm (幅) × 40 cm (長さ) × 20 cm (高さ)、Perspex 1 id) に個別に入れる。水平方向の自発運動は、コンピューターに接続した 3 × 6 アレイのフォトセルを含むフレームの中にケージを置くことによって決定する。コンピューターにより、光線の切れ目を表にする。マウスを、調べるために 1 時間邪魔せずにそのままにし、この時間の間の光線の切れ目の数を、統計学的に有意な差について対照動物についてのデータと比較される自発運動の記録とする。

20

【0276】

本発明の多数の例示的な化合物をこのアッセイにおいて試験し、得られた結果を以下の表 3 に示す。

【0277】

【表 3】

実施例番号	インビボ での活性	実施例番号	インビボ での活性
	HaloLMA MED (mg/kg)		HaloLMA MED (mg/kg)
1	0.3	24	10
2	1	25	3
3	1	27	10
4	3	30	3
5	3	31	1
6	1	32	1
8	3	33	3
9	10	34	1
12	10	36	1-3
14	30	37	1
18	<30	38	10
20	3		

30

表3

インビボでの潜在的抗パーキンソン病活性の評価：6-OHDA モデル

パーキンソン病は、筋肉の硬直、体の震え、運動の不足 (paucity of movement) (運動機能低下)、および姿勢の不安定の症状を特徴とする進行性の神経変性疾患である。PD における主要な障害は、線条体に向かって突き出す黒質の中のドーパミン作動性ニューロンの欠失であり、実際に、線条体ドーパミンのかなりの割合が症状が観察される前に失われる (およそ 80 ~ 85 %) ことがかなり前から確立されている。

50

線条体ドーパミンが失われることにより、滑らか、かつ十分に調整された動作を調節する一連の核 (series of nuclei) である脳幹神経節の異常な活性が生じる (例えば、Blandini F. ら、Glutamate and Parkinson's Disease. Mol. Neurobiol. 1996, 12, 73-94 (これは、その全体が引用により本明細書中に組み入れられる) を参照のこと)。パーキンソン病において見られる神経化学的障害は、細胞体または黒質線条体ニューロンの軸索線維のいずれかを含む脳の領域へのドーパミン作動性神経毒である 6 - ヒドロキシドーパミンの局所注射によって再生させることができる。

【0278】

脳の片側の黒質線条体経路だけを一方的に損傷させることにより、動作阻害において行動の非対称性が観察される。一方的に損傷させた動物はなおも動くことができ、自己保全 (self maintenance) が可能であるが、損傷させられた側に残っているドーパミン感受性ニューロンは、刺激に対して過敏 (supersensitive) となる。これは、ドーパミンアゴニスト (例えば、アポモルヒネ) の全身投与後に、動物が病変の側とは反対の方向に顕著な回転を示すことの観察によって明らかにされる。6-OHDAで損傷させたラットにおいて反対側への回転を誘導するこれらの化合物の能力は、パーキンソン病の処置における薬物の効力を予測するための敏感なモデルであることが証明されている。

【0279】

Charles River から入手した雄の Prague - Dawley ラットを全ての実験に使用する。動物は 5 匹のグループで、12 時間の明 / 暗サイクル (08 : 00 に光をつける) で、温度 (20 ± 2) および湿度 (55 ± 5 %) に制御した環境下で飼育する。動物は、餌および水を自由に摂れるようにし、実験で使用する前に、運搬後、少なくとも 7 日間慣れさせる。

【0280】

アスコルビン酸、デシプラミン、6-OHDA、およびアポモルヒネは、商業的に入手する。6-OHDAは、手術の前に 4 mg / mL の濃度で 0.2 % のアスコルビン酸塩中の溶液として新しく調製する。デシプラミンを温かい生理食塩水の中に溶解させ、1 mL / kg の容量で投与する。

【0281】

アポモルヒネを 0.02 % のアスコルビン酸塩中に溶解させ、2 mL / kg の容量で投与する。試験化合物を 8 % の Tween 中に懸濁し、2 mL / kg の容量で注射する。

【0282】

手術の 15 分前に、動物に、非ドーパミンニューロンの損傷を防ぐために、ノルアドレナリン取り込み阻害剤であるデシプラミン (25 mg / kg) を腹腔内投与する。その後、動物を麻酔用チャンバー (anesthetic chamber) に入れ、酸素とイソフルランの混合物を使用して麻酔する。気絶したら、動物を固定用フレーム (stereotaxic frame) に移し、ここでは、マスクによって麻酔を維持する。動物の頭部の先端の毛を剃り、ヨウ素溶液を使用して滅菌する。乾いたら、2 cm の長さの切開を頭皮の中線に沿って行い、皮膚を収縮させて、頭蓋骨を露出させるためにクリップで後ろに留める。その後、小さい穴を、注射部位の上の頭蓋骨にドリルで開ける。黒質線条体経路を損傷させるために、注射カニューレを、右内側前脳束の上 - 3.2 mm 前後、ブレグマから - 1.5 mm 内外の位置に、そして硬膜下 7.2 mm の深さに向かってゆっくりと下げる。カニューレを下げてから 2 分後、2 VAL の 6-OHDA を、4 分間かけて 0.5 μL / 分の速度で注入し、それにより 8 μg の最終用量とする。その後、カニューレをさらに 5 分間、その場所にそのままにして拡散を促し、その後、ゆっくり引き抜く。次いで、皮膚を Ethicon W501 Mersilk を使用して縫合して閉じ、動物を固定フレームから外し、そのもとのケージ (home cage) に戻す。これらのラットを 2 週間、手術から回復させ、その後、行動試験を行う。

【0283】

10

20

30

40

50

回転行動は、8ステーションローターメーターシステム（例えば、Med Associates, San Diego, USAより販売されているもの）を使用して測定する。各ステーションは、ボウルの縁に沿って伸びる、そして29cmの高さにまで伸びる透明な Plexiglas カバーに囲まれた、ステンレス鋼製のボウル（45cmの直径×15cmの高さ）からなる。回転を評価するために、ラットをボウルの上に配置した光学ローターメーター(optical rotameter)に接続したばね状の鎖(spring tether)に取り付けた布製のジャケット(cloth jacket)の中に入れる。これにより、部分的な回転(45°)または完全な回転(360°)のいずれかとして、左または右への動作を評価した。全ての8つのステーションは、データを表集計するコンピューターにインターフェースされる。

10

【0284】

試験の間のストレスを減らすために、ラットは最初に、4日間続けて15分間、装置に慣れさせる。試験日に、ラットに、試験の30分前に試験化合物を腹腔内注射する。試験の直前に、動物に域値未満の用量のアポモルヒネを皮下注射し、その後、ハーネスの中に入れ、回転数を1時間にわたり記録する。試験時間の間の反対側への完全な回転の総数を、抗パーキンソン病薬物の効力の指標とする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I

A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
		A 6 1 P 25/04

(72)発明者 バンフォード, サマンサ ジェーン
イギリス国 アールジー41 5ユーエー ウィナーシュ, リーディング ロード 613,
オークディーン コート, バナリス (アールアンドディー) リミテッド

(72)発明者 ギレスピー, ロジャー ジョン
イギリス国 アールジー41 5ユーエー ウィナーシュ, リーディング ロード 613,
オークディーン コート, バナリス (アールアンドディー) リミテッド

(72)発明者 トッド, リチャード サイモン
イギリス国 アールジー41 5ユーエー ウィナーシュ, リーディング ロード 613,
オークディーン コート, バナリス (アールアンドディー) リミテッド

審査官 江間 正起

(56)参考文献 特表2004-517862 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 487/04
A 61 K 31/519 - 31/525
A 61 P 25/04
A 61 P 25/14
A 61 P 25/16
A 61 P 25/24
A 61 P 25/28
A 61 P 43/00
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)