

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4101755号
(P4101755)

(45) 発行日 平成20年6月18日 (2008. 6. 18)

(24) 登録日 平成20年3月28日 (2008. 3. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 1

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 15 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-533936 (P2003-533936)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月4日 (2002. 10. 4)
 (65) 公表番号 特表2005-508942 (P2005-508942A)
 (43) 公表日 平成17年4月7日 (2005. 4. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/011152
 (87) 国際公開番号 W02003/030904
 (87) 国際公開日 平成15年4月17日 (2003. 4. 17)
 審査請求日 平成16年5月27日 (2004. 5. 27)
 (31) 優先権主張番号 01123948.0
 (32) 優先日 平成13年10月8日 (2001. 10. 8)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ネットコフェン, マサイアス・ハインリヒ
 ドイツ国、79639 グレンツァハーヴ
 イーレン、バントヴェーク 10

最終頁に続く

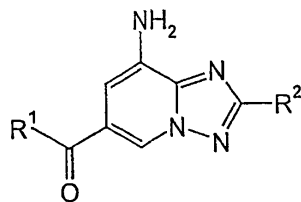
(54) 【発明の名称】 8-アミノ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-6-カルボン酸アミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式

【化 1】



I

10

〔式中、

R¹は、-NR^aR^b〔ここで、R^a及びR^bは、互いに独立に、低級アルキル、-(CH₂)_n-C(O)NR^aR^b、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-CN、-(CH₂)_n-O-低級アルキルもしくは-(CH₂)_n-シクロアルキルであるか、

又は、R^a及びR^bは、N原子と共に、追加のOもしくはSヘテロ原子1個を含有していてもよい5もしくは6員非芳香族環（該環は、置換されていなくてもよいし、又は低級アルキル、-C(O)NR^aR^bもしくは-(CH₂)_n-O-低級アルキルからなる群より選択される1もしくは2の置換基で置換されていてもよい）を形成し、そしてR^a及びR^bは

20

、互いに独立に、水素又は低級アルキルである〕であり；

R^2 は、置換されていないか又は低級アルキルもしくはハロゲンで置換されている、フェニル、ピリジニル、チオフェニル、フラニル又はチアゾリルであり；

n は、0、1、2又は3である〕の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

R^2 がブロモで置換されたフラン-2-イルである、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項3】

〔8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-イル〕-ピペリジン-1-イル-メタノン、
 〔8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-イル〕-ピロリジン-1-イル-メタノン、
 〔8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-イル〕-(2-メチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン、
 1-〔8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-カルボニル〕-ピペリジン-3-カルボン酸ジエチルアミド、
 〔8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-イル〕-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン、
 〔8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-イル〕-(2-メチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン、
 〔8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-イル〕-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン、
 1-〔8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-カルボニル〕-ピロリジン-2-カルボン酸 (S)-ジメチルアミド、
 8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-カルボン酸ジメチルカルバモイルメチル-メチル-アミド、
 〔8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-イル〕-(3-メチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン、
 8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-カルボン酸メチル-プロピル-アミド、
 8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-カルボン酸エチル-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド、
 〔8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-イル〕-チオモルホリン-4-イル-メタノン、又は
 8-アミノ-2-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-カルボン酸メチル-フェネチル-アミド
 である、請求項2記載の式Iの化合物。

【請求項4】

R^2 が置換されていないフラン-2-イルである、請求項1記載の式Iの化合物。

【請求項5】

(8-アミノ-2-フラン-2-イル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジン-6-イル)-ピロリジン-1-イル-メタノン、
 (8-アミノ-2-フラン-2-イル-〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-a〕ピリジ

ン - 6 - イル) - (2 - R - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
(8 - アミノ - 2 - フラン - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジ
ン - 6 - イル) - (2 - S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、又は
8 - アミノ - 2 - フラン - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン
- 6 - カルボン酸ジベンジルアミド

である、請求項 4 記載の式 I の化合物。

【請求項 6】

R² がチオフェン - 2 - イルである、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 7】

8 - アミノ - 2 - チオフェン - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピ
リジン - 6 - カルボン酸ジベンジルアミドである、請求項 6 記載の式 I の化合物。 10

【請求項 8】

R² がメチルで置換されたフラン - 2 - イルである、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 9】

[8 - アミノ - 2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
[8 - アミノ - 2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
[8 - アミノ - 2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、 20
又は
8 - アミノ - 2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸メチル - プロピル - アミド
である、請求項 8 記載の式 I の化合物。

【請求項 10】

R² がフェニルである、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物 1 種以上と医薬的に許容される賦形剤とを含有している医薬。

【請求項 12】

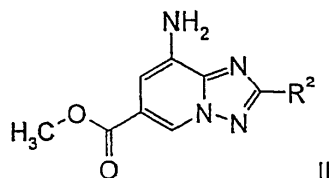
アルツハイマー病、パーキンソン病、神経保護、統合失調症、不安、疼痛、呼吸欠損、抑うつ、喘息、アレルギー応答、低酸素、虚血、てんかん及び物質乱用から選択されるアデノシン受容体に関連した疾患の処置のための、請求項 11 記載の医薬。 30

【請求項 13】

請求項 1 に記載の式 I の化合物を調製する方法であって、

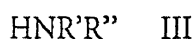
式

【化 2】



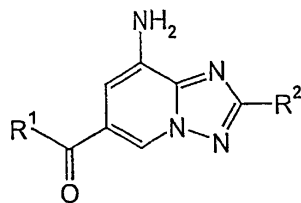
の化合物を、式

【化 3】



のアミンと反応させて、式

【化 4】



I

〔上記式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記の意味を有する〕の化合物にすること、そして得られた化合物を医薬的に許容される酸付加塩へと変換することを含む方法。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の方法により調製された請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

抑うつ性障害、神経保護及びパーキンソン病から選択されるアデノシン A_{2A} 受容体に関連した疾患の処置のための対応する医薬の製造のための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

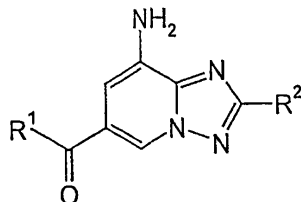
【0 0 0 1】

20

本発明は、一般式

【0 0 0 2】

【化 5】



I

30

【0 0 0 3】

〔式中、

R^1 は、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -CN、 $-(CH_2)_n$ -O-低級アルキルもしくは $-(CH_2)_n$ -シクロアルキルであるか、

又は、 R^a 及び R^b は、N 原子と共に、追加の O もしくは S ヘテロ原子 1 個を含有していてもよい 5 もしくは 6 員非芳香族環（該環は、置換されていなくてもよいし、又は低級アルキル、 $-C(O)NR^aR^b$ もしくは $-(CH_2)_n$ -O-低級アルキルからなる群より選択される 1 もしくは 2 の置換基で置換されていてもよい）を形成し、そして R^a 及び R^b は、互いに独立に、水素又は低級アルキルである〕であり；

40

R^2 は、置換されていないか又は低級アルキルもしくはハロゲンで置換されている、アリール又はヘテロアリールであり；

n は、0、1、2 又は 3 である〕の化合物及びそれらの医薬的に許容される塩に関するものである。

【0 0 0 4】

驚くべきことに 一般式 I の化合物はアデノシン受容体リガンドであることが見出された。

【0 0 0 5】

アデノシンは、特異的な細胞表面受容体と相互作用することによって広範な生理学的機

50

能を調節する。薬物標的としてのアデノシン受容体の可能性は、1982年に最初に概説された。アデノシンは、生理活性ヌクレオチドであるアデノシン三リン酸（ATP）、アデノシン二リン酸（ADP）、アデノシン一リン酸（AMP）及び環状アデノシン一リン酸（cAMP）；生化学的メチル化剤であるS-アデノシル-L-メチオニン（SAM）に構造的にも代謝的にも関連しており；そして、補酵素であるNAD、FAD及び補酵素A；並びにRNAに構造的に関連している。アデノシン及びこれら関連化合物は、共に、細胞代謝の多くの面の制御、及び異なる中枢神経系活動の調節において重要である。

【0006】

アデノシンの受容体は、 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 及び A_3 受容体に分類されており、Gタンパク質共役型受容体のファミリーに属する。アデノシンによるアデノシン受容体の活性化は、シグナル伝達メカニズムを開始させる。これらのメカニズムは、受容体と会合したGタンパク質に依存する。各アデノシン受容体サブタイプは、古典的には、セカンドメッセンジャーとしてcAMPを利用するアデニル酸シクラーゼエフェクター系により特徴付けられている。 A_1 及び A_3 受容体は、 G_i タンパク質と共役して、アデニル酸シクラーゼを阻害し、細胞cAMPレベルの低下をもたらす一方、 A_{2A} 及び A_{2B} 受容体は、 G_s タンパク質と共役して、アデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞cAMPレベルの上昇をもたらす。 A_1 受容体系は、ホスホリパーゼCの活性化、並びにカリウムイオンチャネル及びカルシウムイオンチャネルの両方の調節を含むことが知られている。 A_3 サブタイプも、アデニル酸シクラーゼとの会合に加え、ホスホリパーゼCを刺激し、従ってカルシウムイオンチャネルを活性化する。

【0007】

A_1 受容体（326～328アミノ酸）は、様々な種（イヌ、ヒト、ラット、イヌ（dog）、ニワトリ、ウシ、モルモット）からクローニングされており、哺乳動物種間の配列同一性は90～95%である。 A_{2A} 受容体（409～412アミノ酸）は、イヌ、ラット、ヒト、モルモット及びマウスからクローニングされた。 A_{2B} 受容体（332アミノ酸）は、ヒト及びマウスからクローニングされ、ヒト A_{2B} のヒト A_1 及び A_{2A} 受容体との相同性は45%であった。 A_3 受容体（317～320アミノ酸）は、ヒト、ラット、イヌ、ウサギ及びヒツジからクローニングされた。

【0008】

A_1 及び A_{2A} 受容体サブタイプは、アデノシンによるエネルギー供給の制御において相補的役割を果たすと提唱されている。ATPの代謝産物であるアデノシンは、細胞から拡散し、アデノシン受容体を活性化するよう局所的に作用して、酸素要求量（ A_1 ）を低下させるか又は酸素要求量（ A_{2A} ）を上昇させ、従って組織内のエネルギーの供給需要のバランスを回復させる。両サブタイプの作用は、組織に利用可能な酸素の量を増加させ、短期的な酸素の不均衡によって引き起こされる傷害から細胞を保護することである。内因性アデノシンの重要な機能のうちの一つは、低酸素、虚血、低血圧及びてんかん活動のような外傷の際の傷害の予防である。

【0009】

さらに、アデノシン受容体アゴニストの、ラット A_3 受容体を発現している肥満細胞との結合が、イノシトール三リン酸及び細胞内カルシウム濃度を増加させ、それが、抗原により誘導される炎症メディエーターの分泌を強化することが知られている。従って、 A_3 受容体は、喘息発作及びその他のアレルギー応答の媒介において役割を果たしている。

【0010】

アデノシンは、中枢阻害効果を媒介することにより、生理学的脳機能の多くの面の基礎となる分子メカニズムの調節における全体的な重要性を保有している神経調節物質でもある。神経伝達物質放出の増加は、低酸素、虚血及びてんかんのような外傷の後に起こる。これらの神経伝達物質は、最終的には、脳傷害又は個体の死を引き起こす神経変性及び神経死の原因となる。従って、アデノシンの中枢阻害効果を模倣するアデノシン A_1 アゴニストは、神経保護剤として有用であり得る。アデノシンは、興奮性ニューロンからのグルタミン酸放出を阻害し、ニューロンの発火を阻害する内因性抗痙攣剤として提唱されてい

る。従って、アデノシンアゴニストは、抗てんかん剤として使用され得る。アデノシンアンタゴニストは、CNSの活動を刺激し、認知改善剤として有効であることが立証されている。選択的A_{2A}アンタゴニストは、様々な型の痴呆、例えばアルツハイマー病の治療における治療的可能性を有しており、神経保護剤として有用である。アデノシンA₂受容体アンタゴニストは、中枢シナプス終末からのドーパミンの放出を阻害し、運動活性を低下させ、結果的にパーキンソン症状を改善する。アデノシンの中枢活性は、鎮静、催眠、統合失調症、不安、疼痛、呼吸、抑うつ及び物質乱用の基礎となる分子メカニズムにも関与している。従って、アデノシン受容体に作用する薬物は、鎮静薬、筋弛緩薬、抗精神病薬、抗不安薬、鎮痛薬、呼吸刺激薬及び抗うつ薬としての治療的可能性も有する。

【0011】

10

心臓血管系におけるアデノシンの重要な役割は、心保護剤としての役割である。内因性アデノシンのレベルは、虚血及び低酸素に応答して上昇し、外傷の間及び後に心組織を保護する(プレコンディショニング)。従って、アデノシンアゴニストは、心保護剤としての可能性を有している。

【0012】

アデノシンは、レニン放出、糸球体濾過速度及び腎血流を含む腎機能の多くの面を調節する。アデノシンの腎臓への影響に拮抗する化合物は、腎保護剤としての可能性を有する。さらに、アデノシンA₃及びノ又はA_{2B}アンタゴニストは、喘息及びその他のアレルギー応答の治療において有用であり得る。

【0013】

20

多数の文献、例えば以下の出版物が、アデノシン受容体に関する現在の知識を記載している。

【0014】

【表1】

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641,

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719.

J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845,

J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133,

J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721,

J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171,

Arch. Pharm. Med. Chem., (1999), 332, 39-41.

30

【0015】

本発明の目的は、式Iの化合物及びそれらの医薬的に許容される塩それ自体、医薬的に活性な物質としての式Iの化合物及びそれらの医薬的に許容される塩、それらの製造、本発明に係る化合物に基づく医薬及びそれらの調製、並びにアルツハイマー病、パーキンソン病、神経保護、統合失調症、不安、疼痛、呼吸欠損、抑うつ、喘息、アレルギー応答、低酸素、虚血、てんかん及び物質乱用のようなアデノシン系の調節に基づく疾病の抑制又は予防における式Iの化合物の使用である。さらに、本発明の化合物は、鎮静薬、筋弛緩薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗痙攣薬及び心保護剤として有用であり得る。本発明に係る最も好ましい適応症は、A_{2A}受容体拮抗活性に基づく、中枢神経系の障害を含むもの、例えば、ある種の抑うつ性障害、神経保護及びパーキンソン病の治療又は予防である。

40

【0016】

本明細書において使用されるように、「低級アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を含有している飽和の直鎖又は分岐のアルキル基であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、2-ブチル、t-ブチル等をさす。好ましい低級アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する基である。

50

【 0 0 1 7 】

「シクロアルキル」という用語は、3～8個の炭素原子を含有している飽和炭素環基をさす。好ましいシクロアルキル基は、シクロヘキシルである。

【 0 0 1 8 】

「ハロゲン」という用語は、塩素、ヨウ素、フッ素及び臭素をさす。

【 0 0 1 9 】

「低級アルコキシ」という用語は、アルキル残基が前記定義のようなものであり、酸素原子を介して付加されている基をさす。

【 0 0 2 0 】

「アリール」という用語は、フェニル又はナフチルをさす。好ましいアリール基は、フェニルである。

10

【 0 0 2 1 】

「ヘテロアリール」という用語は、O、N又はSのようなヘテロ原子を有する5又は6員環、例えば、ピリジニル、チオフェニル、フラニル又はチアゾリルをさす。

【 0 0 2 2 】

「5又は6員非芳香族環」という用語は、N原子に加え、O又はSのような追加のヘテロ原子1個を含有していてもよい環、例えば、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル又は3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イルをさす。

【 0 0 2 3 】

「医薬的に許容される酸付加塩」という用語には、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等のような無機及び有機酸との塩が含まれる。

20

【 0 0 2 4 】

R^2 が、ブromoで置換されたフラン - 2 - イルのようなヘテロアリールである本発明の式Iの化合物が、好ましい。例えば、以下の化合物が好ましい：

〔 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔 1 , 2 , 4 〕 トリアゾロ 〔 1 , 5 - a 〕 ピリジン - 6 - イル 〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、

〔 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔 1 , 2 , 4 〕 トリアゾロ 〔 1 , 5 - a 〕 ピリジン - 6 - イル 〕 - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、

〔 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔 1 , 2 , 4 〕 トリアゾロ 〔 1 , 5 - a 〕 ピリジン - 6 - イル 〕 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、

30

1 - 〔 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔 1 , 2 , 4 〕 トリアゾロ 〔 1 , 5 - a 〕 ピリジン - 6 - カルボニル 〕 - ピペリジン - 3 - カルボン酸ジエチルアミド、

〔 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔 1 , 2 , 4 〕 トリアゾロ 〔 1 , 5 - a 〕 ピリジン - 6 - イル 〕 - (3 , 5 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、

〔 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔 1 , 2 , 4 〕 トリアゾロ 〔 1 , 5 - a 〕 ピリジン - 6 - イル 〕 - (2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、

40

〔 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔 1 , 2 , 4 〕 トリアゾロ 〔 1 , 5 - a 〕 ピリジン - 6 - イル 〕 - (2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、

〔 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔 1 , 2 , 4 〕 トリアゾロ 〔 1 , 5 - a 〕 ピリジン - 6 - イル 〕 - ((S) - 2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、

1 - 〔 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔 1 , 2 , 4 〕 トリアゾロ 〔 1 , 5 - a 〕 ピリジン - 6 - カルボニル 〕 - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (S) - ジメチルアミド、

8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔 1 , 2 , 4 〕 トリアゾロ 〔 1 , 5 - a 〕 ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルカルバモイルメチル - メチル - アミド、

50

〔 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - イル 〕 - (3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン、
 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - カルボン酸メチル - プロピル - アミド、
 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - カルボン酸エチル - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド、
 〔 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - イル 〕 - チオモルホリン - 4 - イル - メタノン、又は
 8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - カルボン酸メチル - フェネチル - アミド。

10

【 0 0 2 5 】

さらに好ましいのは、 R^2 が、フラン - 2 - イルのような置換されていないヘテロアリアルである化合物である。この群の例は、以下の化合物である：

(8 - アミノ - 2 - フラン - 2 - イル - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - イル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
 (8 - アミノ - 2 - フラン - 2 - イル - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - イル) - (2 - R - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 (8 - アミノ - 2 - フラン - 2 - イル - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - イル) - (2 - S - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、又は
 8 - アミノ - 2 - フラン - 2 - イル - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - カルボン酸ジベンジルアミド。

20

【 0 0 2 6 】

R^2 が、チオフエン - 2 - イルのようなヘテロアリアルである本発明の式 I の化合物も、好ましい。例えば、以下の化合物： 8 - アミノ - 2 - チオフエン - 2 - イル - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - カルボン酸ジベンジルアミド。

【 0 0 2 7 】

さらに好ましいのは、 R^2 が、メチルで置換されたフラン - 2 - イルのようなヘテロアリアルである化合物である。この群の例は、以下の化合物である：

〔 8 - アミノ - 2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - イル 〕 - ピロリジン - 1 - イル - メタノン、
 〔 8 - アミノ - 2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - イル 〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン、
 〔 8 - アミノ - 2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - イル 〕 - (2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、
 又は
 8 - アミノ - 2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - カルボン酸メチル - プロピル - アミド。

30

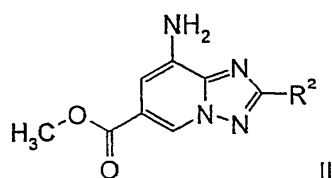
【 0 0 2 8 】

式 I の本発明の化合物及びそれらの医薬的に許容される塩は、当分野において既知の方法、例えば下記の方法、
 式

40

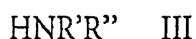
【 0 0 2 9 】

【 化 6 】



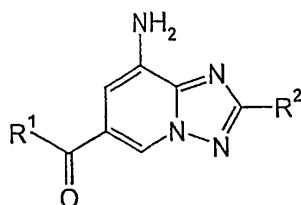
50

【 0 0 3 0 】
 の化合物を、式
 【 0 0 3 1 】
 【 化 7 】



【 0 0 3 2 】
 のアミンと反応させて、式
 【 0 0 3 3 】
 【 化 8 】

10



I

【 0 0 3 4 】
 〔式中、R、R²及びR²は前記の意味を有する〕の化合物にすること、そして
 所望により、得られた化合物を医薬的に許容される酸付加塩へと変換することを含む方法
 により調製され得る。

20

【 0 0 3 5 】
 式 I の化合物（8 - アミノ - 2 - （アリール又はヘテロアリール） - 〔 1 , 2 , 4 〕ト
 リアゾロ〔 1 , 5 - a 〕ピリジン - 6 - イル） - ピペリジン - 1 - イル - メタノン）を得
 るための前記の方法の変法によると、式 I I I （ H N R R ） のアミンを含むジオキサ
 ンの溶液を、トリメチルアルミニウムを含むトルエンで処理し、室温で 1 時間攪拌する。
 8 - アミノ - 2 - （アリール又はヘテロアリール） - 〔 1 , 2 , 4 〕トリアゾロ〔 1 , 5
 - a 〕ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル（ I I ）を含むジオキサン 1 ml を添加し
 、その混合物を 9 0 に 7 2 時間加熱する。H C l 水溶液を添加し、揮発性物質を除去す
 る。残さを 1 ギ酸及びメタノールに採取し、アセトニトリル及び水の勾配で溶出させる逆
 相分取 H P L C により精製する。

30

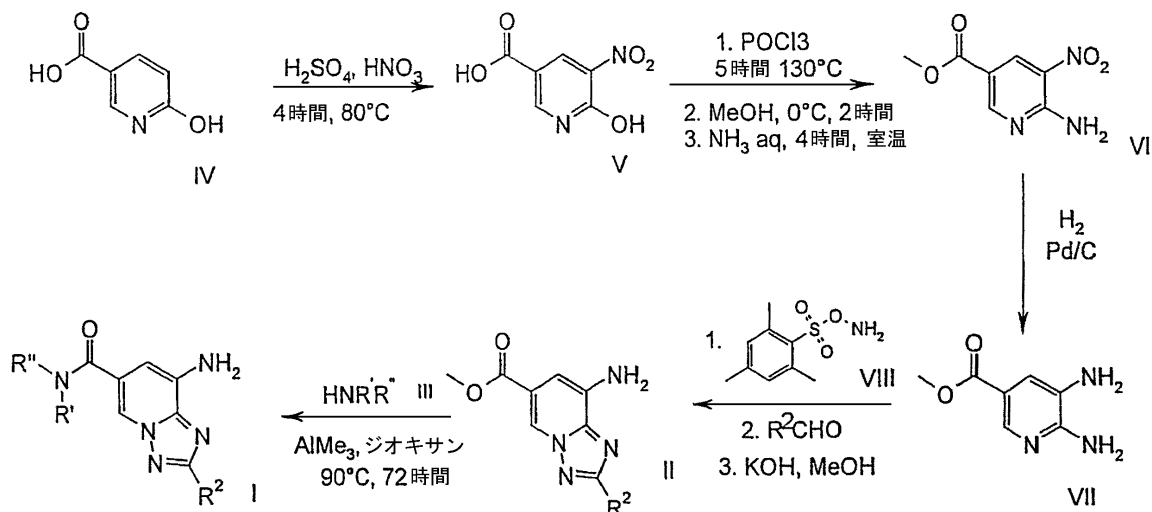
【 0 0 3 6 】
 塩形成は、自体既知であり当業者に周知である方法に従い、室温で実行する。無機酸と
 の塩のみならず、有機酸との塩も考慮した。塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、ク
 エン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p - トルエンスル
 ホン酸塩等が、そのような塩の例である。

【 0 0 3 7 】
 実施例 9 ~ 1 0 8 及び以下のスキーム 1 に、式 I の化合物の調製をより詳細に記載する
 。

40

【 0 0 3 8 】

スキーム 1



スキーム 1 によると、式 V の化合物（6 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - ニコチン酸）を以下のようにして得る：式 I V の化合物（6 - ヒドロキシ - ニコチン酸）を含む濃硫酸の溶液に、20 未満で濃硫酸及び濃硝酸の混合物を添加し、室温で 1 時間攪拌し、その後、その溶液を 80 に 4 時間加熱する。次いで、その混合物を水に注入し、沈殿物を収集し、乾燥する。次いで、得られた式 V の化合物を POCl_3 と混合し、130 に 5 時間加熱し、その後、余分な POCl_3 を減圧下留去する。残さを 0 に冷却し、メタノール 150 ml を徐々に添加する。その混合物を 0 で 2 時間攪拌する。25% NH_3 水溶液の添加後、混合物を室温で 4 時間攪拌する。沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで 1 回洗浄し、真空下で乾燥して、6 - アミノ - 5 - ニトロ - ニコチン酸メチルエステル（V I）を得る。次いで、6 - アミノ - 5 - ニトロ - ニコチン酸メチルエステルを含むメタノールの懸濁液及び Pd/C （10%）触媒を添加し、室温で 14 時間水素化する。触媒を濾過にて除去し、溶液を濃縮して、5, 6 - ジアミノ - ニコチン酸メチルエステル（V I I）を得る。（V I I）を含むジオキサンの混合物を、O - メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン（エチル - o - メシチレンスルホニルアセトヒドロキサメート及び HClO_4 から調製）で室温で 1 時間処理する。チオフェン - 2 - カルボキサリド又は式 R^2CHO （式中、 R^2 は本明細書に記載されたようなアリール又はヘテロアリールである）の別のアルデヒドに、モレキュラーシーブ 4 を添加し、100 に 4 時間加熱した後、 KOH を含むメタノールを添加する。その混合物を 70 に 2 時間加熱し、室温で 14 時間攪拌する。揮発性物質を減圧下で除去し、残さをフラッシュクロマトグラフィにより精製して、8 - アミノ - 2 - （アリール又はヘテロアリール） - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル（I I）を得る。式 I の化合物（8 - アミノ - 2 - （アリール又はヘテロアリール） - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル） - ピペリジン - 1 - イル - メタノンを得るため、式 I I I（ HNRR ）のアミンを含むジオキサンの溶液をトリメチルアルミニウムを含むトルエンで処理し、室温で 1 時間攪拌する。8 - アミノ - 2 - （アリール又はヘテロアリール） - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル（I I）を含むジオキサン 1 ml を添加し、その混合物を 90 に 72 時間加熱する。 HCl 水溶液を添加し、揮発性物質を除去する。残さを 1 ギ酸及びメタノールに採取し、アセトニトリル及び水の勾配で溶出させる逆相分取 HPLC により精製する。

式 I の化合物及びそれらの医薬的に使用可能な付加塩は、有益な薬理学的特性を有する

。特に、本発明の化合物は、アデノシン受容体リガンドであることが見出された。

【 0 0 4 1 】

本化合物を、以下の試験により検討した。

【 0 0 4 2 】

ヒトアデノシン A_{2A} 受容体

ヒトアデノシン A_{2A} 受容体を、セムリキ森林ウイルス発現系を使用してチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞において組み換え発現させた。細胞を採集し、遠心分離によって2回洗浄し、ホモジナイズし、再び遠心分離によって洗浄した。最終の洗浄された膜ペレットを、120mM NaCl、5mM KCl、2mM $CaCl_2$ 及び10mM $MgCl_2$ (pH 7.4) を含有しているトリス (50mM) バッファー (バッファー A) に懸濁させた。 [3H] - SCH - 58261 (Dionisottiら、1997, Br. J. Pharmacol. 121, 353) 結合アッセイを、最終容量200 μ lのバッファー A 中で、膜タンパク質2.5 μ g、Ysi - ポリ - l - リジンSPAビーズ0.5mg及び0.1Uアデノシンデアミナーゼの存在下で、96穴プレートにおいて実施した。非特異的結合は、キサンチンアミン同属種 (XAC; 2 μ M) を使用して定義した。化合物は、10 μ M ~ 0.3 nMの10種の濃度で試験した。全てのアッセイを、二重に行い、少なくとも2回繰り返した。アッセイプレートを室温で1時間インキュベートした後、遠心分離を行い、次いでパッカードトップカウンタ (Packard Topcount) シンチレーションカウンターを使用して結合したリガンドを決定した。非線形曲線フィッティングプログラムを使用して IC_{50} 値を計算し、チェング・プルソフ (Cheng-Prusoff) の方程式を使用して K_i 値を計算した。

【 0 0 4 3 】

本発明に従い、式 I の化合物が A_{2A} 受容体に対する高い親和性を有していることが示された。下記表に、調製された化合物の特定の値を示す。好ましい化合物は、hA2a K_i が100 nM未満であるもの、例えば以下のものである。

【 0 0 4 4 】

【表 2】

実施例番号	hA2a K _i (nM)
11	35.2
12	26.8
13	40.5
14	37.2
15	62.4
16	16.4
17	61.2
18	67.0
19	23.2
20	15.5
21	44.6
22	76.2
25	50.0
34	56.8
37	34.9
41	77.6
42	69.4
64	83.0
83	75.6
84	56.8

10

20

30

40

85	75.2
88	56.2

【 0 0 4 5 】

式Ⅰの化合物及び式Ⅰの化合物の医薬的に許容される塩は、医薬品として、例えば医薬製剤の形態で使用され得る。医薬製剤は、経口的に、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル剤及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の形態で投与され得る。しかしながら、投与は、直腸を介して、例えば坐剤の形態でなされてもよいし、非経口的に、例えば注射液の形態でなされてもよい。

10

【 0 0 4 6 】

式Ⅰの化合物は、医薬製剤の調製のための医薬的に不活性の無機又は有機の担体を用いて加工され得る。乳糖、コーンスターチ又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等が、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような担体として使用され得る。軟ゼラチンカプセル剤に適している担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固形及び液状のポリオール等である。しかしながら、活性物質の性質に依るが、軟ゼラチンカプセル剤の場合には、通常、担体が必要とされない。液剤及びシロップ剤の調製に適している担体は、例えば、水、ポリオール、グリセロール、植物油等である。坐剤に適している担体は、例えば、天然油又は硬化油、ロウ、脂肪、半液状又は液状のポリオール等である。

20

【 0 0 4 7 】

医薬製剤は、さらに、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、芳香剤、浸透圧を変動させるための塩、緩衝剤、矯味剤又は抗酸化剤を含有していてもよい。それらは、他の治療的に有益な物質をさらに含有していてもよい。

【 0 0 4 8 】

式Ⅰの化合物又はそれらの医薬的に許容される塩と治療的に不活性の担体とを含有している医薬も、本発明の目的であり、式Ⅰの化合物及び／又は医薬的に許容される酸付加塩 1 種以上、及び、所望により、他の治療的に有益な物質 1 種以上を、1 種以上の治療的に不活性の担体と共に投与剤形にすることを含むそれらの調製方法も、本発明の目的である。

30

【 0 0 4 9 】

本発明によると、式Ⅰの化合物及びそれらの医薬的に許容される塩は、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経保護、統合失調症、不安、疼痛、呼吸欠損、抑うつ、喘息、アレルギー応答、低酸素、虚血、てんかん及び物質乱用のようなアデノシン受容体拮抗活性に基づく疾病の抑制又は予防において有用である。さらに、本発明の化合物は、鎮静薬、筋弛緩薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗痙攣薬及び心保護剤として、そして対応する医薬の作製のため、有用であり得る。

【 0 0 5 0 】

本発明に係る最も好ましい適応症は、中枢神経系の障害を含むもの、例えば、ある種の抑うつ性障害、神経保護及びパーキンソン病の治療又は予防である。

40

【 0 0 5 1 】

投薬量は、広い範囲内で変動することができ、当然、個々の各症例において個々の要件に調整されなければならないであろう。経口投与の場合、成人のための投薬量は、1 日当たり約 0 . 0 1 mg ~ 約 1 0 0 0 mg の一般式Ⅰの化合物、又は対応する量のそれらの医薬的に許容される塩の範囲であり得る。1 日投薬量は、単回投与されてもよいし、又は分割された用量で投与されてもよく、さらに、その必要性が見いだされた場合には、上限を超過してもよい。

【 0 0 5 2 】

50

中間体

実施例 1

8 - アミノ - 2 - チオフェン - 2 - イル - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

a) 6 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - ニコチン酸

6 - ヒドロキシ - ニコチン酸 30 g (0 . 217 mol) を含む濃硫酸 50 ml の溶液に、20 未満で、濃硫酸及び濃硝酸の 1 : 1 混合物 60 ml を添加し、室温で 1 時間攪拌し、その後、80 に 4 時間加熱した。その混合物を氷に注入し、形成された沈殿物を収集し、乾燥させ、黄色の非晶質の固体として表題化合物 14 . 2 g (36 %) を得た。

【 0 0 5 3 】

【表 3】

MS m/e (%): 184 (MH⁺, 100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.3 (s, br, 2H, COOH / OH), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-4), 8.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-2).

【 0 0 5 4 】

b) 6 - アミノ - 5 - ニトロ - ニコチン酸メチルエステル

6 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - ニコチン酸 14 . 2 g (78 mmol) を含む P O C l₃ 50 ml の混合物を、130 に 5 時間加熱し、その後、余分な P O C l₃ を減圧下留去した。残さを 0 に冷却し、メタノール 150 ml を徐々に添加した。その混合物を 0 で 2 時間攪拌した。25 % N H₃ 水溶液 300 ml の添加後、混合物を室温で 4 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで 1 回洗浄し、真空中で乾燥させ、黄色の固体として表題化合物 5 . 97 g (39 %) を得た。

【 0 0 5 5 】

【表 4】

MS m/e (%): 197 (MH⁺, 100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-4), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2), 8.38 (s, br, 2H, NH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃).

【 0 0 5 6 】

c) 5 , 6 - ジアミノ - ニコチン酸メチルエステル

6 - アミノ - 5 - ニトロ - ニコチン酸メチルエステル 5 . 97 g (30 mmol) を含むメタノール 30 ml の懸濁液及び P d / C (10 %) 触媒 600 mg を添加し、室温で 14 時間水素化した。触媒を濾過にて除去し、溶液を濃縮し、白色の非晶質の固体として表題化合物 4 . 74 g (94 %) を得た。

【 0 0 5 7 】

【表 5】

MS m/e (%): 167 (MH⁺, 100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-2), 6.25 (s, br, 2H, NH₂), 4.91 (s, br, 2H, NH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃).

【 0 0 5 8 】

d) 8 - アミノ - 2 - チオフェン - 2 - イル - { 1 , 2 , 4 } トリアゾロ { 1 , 5 - a } ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

10

20

30

40

50

5, 6 - ジアミノ - ニコチン酸メチルエステル 1.114 g (6.66 mmol) を含むジオキサン 40 ml の混合物を、O - メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン 1.578 g (7.33 mmol) (エチル - o - メシチレンスルホニルアセトヒドロキサメート及び HClO₄ (70%) から調製) で室温で 1 時間処理した。チオフエン - 2 - カルボキサリデヒド 0.897 g (8 mmol) 及びモレキュラーシーブ 4 を添加し、100 に 4 時間加熱した後、5 M KOH を含むメタノール 1.6 ml を添加した。その混合物を 70 に 2 時間加熱し、室温で 14 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残さを、酢酸エチル及び n - ヘキサンの混合物で溶出させるシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製し、蒸発後、表題化合物 0.88 g (48%) を得た。

【0059】

10

【表 6】

MS m/e (%): 275.3 (MH⁺, 100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.81 (dd, J₁ = 3.5 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H, チオフエン H-2), 7.76 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H, チオフエン H-4), 7.24 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 3.5 Hz, 1H, チオフエン H-3), 7.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-7), 6.31 (s, br, 2H, NH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃).

20

【0060】

実施例 2

8 - アミノ - 2 - フェニル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物 [MS m/e (%): 269 (M⁺, 100)] を、実施例 1 の一般的方法に従い、5, 6 - ジアミノ - ニコチン酸メチルエステル、O - メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン及びベンズアルデヒドから調製した。精製は、酢酸エチル及び n - ヘキサンの混合物で溶出させるシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィにより実施した。

【0061】

30

実施例 3

8 - アミノ - 2 - チアゾール - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物 [MS m/e (%): 276.1 (M⁺, 100)] を、実施例 1 の一般的方法に従い、5, 6 - ジアミノ - ニコチン酸メチルエステル、O - メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン及びチアゾール - 2 - カルボキサリデヒドから調製した。精製は、酢酸エチル及び n - ヘキサンの混合物で溶出させるシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィにより実施した。

【0062】

実施例 4

40

8 - アミノ - 2 - (5 - メチル - チオフエン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物 [MS m/e (%): 289.2 (M⁺, 100)] を、実施例 1 の一般的方法に従い、5, 6 - ジアミノ - ニコチン酸メチルエステル、O - メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン及び 5 - メチルチオフエン - 2 - カルボキサリデヒドから調製した。精製は、酢酸エチル及び n - ヘキサンの混合物で溶出させるシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィにより実施した。

【0063】

実施例 5

8 - アミノ - 2 - フラン - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン

50

- 6 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物〔MS m/e(%) : 259.1 (M+, 100)〕を、実施例1の一般的方法に従い、5, 6 - ジアミノ - ニコチン酸メチルエステル、O - メシチレンスルホンヒドロキシルアミン及びフラン - 2 - カルボキサルデヒドから調製した。精製は、酢酸エチル及びn - ヘキサンの混合物で溶出させるシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィにより実施した。

【0064】

【表7】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-5), 7.92 (dd, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1H, フラン H-5), 7.16 (dd, J₁ = 3.4 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1H, フラン H-3), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-7), 6.73 (dd, J₁ = 3.4 Hz, J₂ = 1.7 Hz, 1H, furan H-4), 6.35 (s, br, 2H, NH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃).

10

【0065】

実施例6

8 - アミノ - 2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物〔MS m/e(%) : 273.2 (M+, 100)〕を、実施例1の一般的方法に従い、5, 6 - ジアミノ - ニコチン酸メチルエステル、O - メシチレンスルホンヒドロキシルアミン及び5 - メチルフラン - 2 - カルボキサルデヒドから調製した。精製は、酢酸エチル及びn - ヘキサンの混合物で溶出させるシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィにより実施した。

20

【0066】

実施例7

8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物〔MS m/e(%) : 338.2 (M+, 100)〕を、実施例1の一般的方法に従い、5, 6 - ジアミノ - ニコチン酸メチルエステル、O - メシチレンスルホンヒドロキシルアミン及び5 - ブロモフラン - 2 - カルボキサルデヒドから調製した。精製は、酢酸エチル及びn - ヘキサンの混合物で溶出させるシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィにより実施した。

30

【0067】

実施例8

8 - アミノ - 2 - ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物〔MS m/e(%) : 270.3 (M+, 100)〕を、実施例1の一般的方法に従い、5, 6 - ジアミノ - ニコチン酸メチルエステル、O - メシチレンスルホンヒドロキシルアミン及びピリジン - 2 - カルボキサルデヒドから調製した。精製は、酢酸エチル及びn - ヘキサンの混合物で溶出させるシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィにより実施した。

40

【0068】

【表 8】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.75 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 0.6 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-5), 8.25 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 0.6 Hz, 1H, ピリジン H-3), 8.00 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H, ピリジン H-4), 7.54 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-7), 6.41 (s, br, 2H, NH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃).

【0069】

医薬的に活性な化合物

10

実施例 9

〔8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5 - a〕ピリジン - 6 - イル〕 - ピペリジン - 1 - イル - メタノン

ピペリジン 20 mg (0.24 mmol) を含むジオキサン 1 ml の溶液を、トリメチルアルミニウム 0.24 ml (0.24 mmol) を含むトルエンで処理し、室温で 1 時間攪拌した。8 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - 〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5 - a〕ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル 20 mg (0.06 mmol) を含むジオキサン 1 ml を添加し、その混合物を 90 に 72 時間加熱した。1N HCl 水溶液 0.5 ml を添加し、揮発性物質を除去した。残さをギ酸 1.5 ml 及びメタノール 0.5 ml に採取し、アセトニトリル及び水の勾配で溶出させる逆相分取 HPLC により精製した。溶出溶媒を蒸発させ、表題化合物 7 mg (29%) を得た。

20

【0070】

【表 9】

MS m/e (%): 391.3 (MH⁺, 100)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 8.21 (s, 1H, H-5), 7.14 (dd, J₁ = 3.5 Hz, 1H, フラン H-4), 6.82 (d, J = 3.5 Hz, 1H, フラン H-3), 6.56 (s, 1H, H-7), 6.26 (s, br, 2H, NH₂), 1.62 (m, 4H, NCH₂), 1.52 (m, 6H, CH₂).

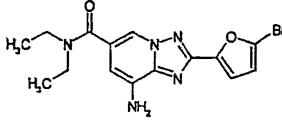
30

【0071】

実施例 9 に従い、実施例 1 ~ 8 に記載されたエステル及びそれぞれのアミンから、さらなる〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5 - a〕ピリジン - 6 - カルボキサミド誘導体を合成した。その結果を、実施例 10 ~ 実施例 108 を含む以下のリストに要約した。

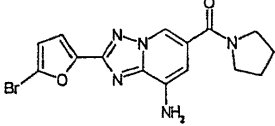
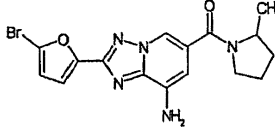
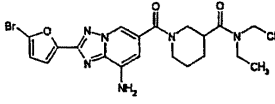
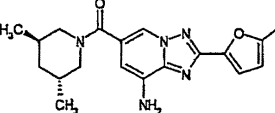
【0072】

【表 10】

No	hA2a K _i nM	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構造	名称	MW	MS m/e(%)
10	277.2	2256.2	8.1		8-アミノ-2-(5-ブ`ロモ- フラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾ`ロ[1,5- a]ピ`リシ`ン-6- カルボ`ン酸 ジ`エチルアミト`	378.2	MH ⁺ (100)

10

20

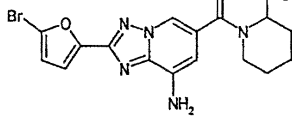
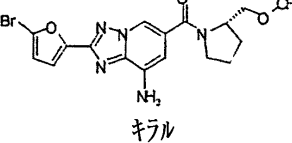
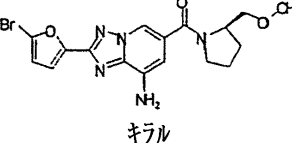
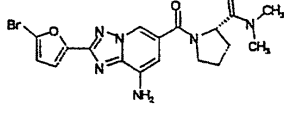
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構造	名称	MW	MS m/e(%)
11	35.2	1273.3	36.2		[8-アミノ-2-(5- ブロモフラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾール[1,5- a]ピリジン-6-イル]- ピリジン-1-イル- メタノン	376.2	MH ⁺ (100)
12	26.8	1120	41.8		[8-アミノ-2-(5- ブロモフラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾール[1,5- a]ピリジン-6-イル]- (2-メチル-ピリジン-1- イル)-メタノン	390.2	MH ⁺ (100)
13	40.5	2686.7	66.3		1-[8-アミノ-2-(5- ブロモフラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾール[1,5- a]ピリジン-6- カルボニル]-ピペリジン- 3-カルボン酸 ジエチルアミド	489.4	MH ⁺ (100)
14	37.2	1191.7	32		[8-アミノ-2-(5- ブロモフラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾール[1,5- a]ピリジン-6- イル)-(3,5-ジメチル- ピリジン-1-イル)- メタノン	418.3	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

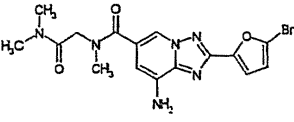
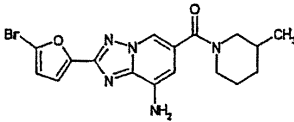
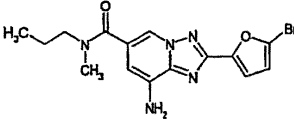
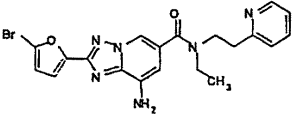
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構造	名称	MW	MS m/e(%)
15	62.4	1943.3	31.1		[8-アミノ-2-(5- ブロモフラン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6- イル)-(2-メチル- ピペリジン-1-イル)- メタノン	404.3	MH ⁺ (100)
16	16.4	1053.3	64.2	 キラル	[8-アミノ-2-(5- ブロモフラン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6-イル)- (2-メトキシメチル- ピペリジン-1-イル)- メタノン	420.3	MH ⁺ (100)
17	61.2	1233.3	20.2	 キラル	[8-アミノ-2-(5- ブロモフラン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6-イル)- (S)-2-メトキシメチル- ピペリジン-1-イル)- メタノン	420.3	MH ⁺ (100)
18	67	1106.7	16.5		1-[8-アミノ-2-(5- ブロモフラン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6- カルボニル]-ピペリジン- 2-カルボン酸 (S)- ジメチルアミド	447.3	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

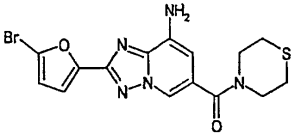
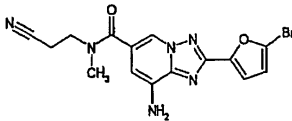
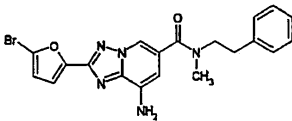
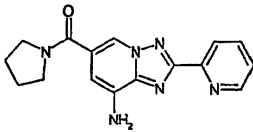
No	hA2a K _i nM	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
19	23.2	2996.7	129. 2		8-アミノ-2-(5-ブ ^ロ モ- フラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾ ^ロ [1,5- a]ピ ^リ シ ^ン -6- カルボ ^ン 酸 ジ ^メ チルカルバ ^モ イルメチル ^ル - メチル-アミ ^ト	421.3	MH ⁺ (100)
20	15.5	803.3	51.8		[8-アミノ-2-(5- ブ ^ロ モ-フラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾ ^ロ [1,5- a]ピ ^リ シ ^ン -6-イル)-(3- メチル-ピ ^ペ リシ ^ン -1- イル)-メタノ ^ン	404.3	MH ⁺ (100)
21	44.6	1153.3	25.9		8-アミノ-2-(5-ブ ^ロ モ- フラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾ ^ロ [1,5- a]ピ ^リ シ ^ン -6- カルボ ^ン 酸 メチル-プ ^ロ ピ ^ル -アミ ^ト	378.2	MH ⁺ (100)
22	76.2	1416.7	18.6		8-アミノ-2-(5-ブ ^ロ モ- フラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾ ^ロ [1,5- a]ピ ^リ シ ^ン -6- カルボ ^ン 酸 エチル- (2-ピ ^リ シ ^ン -2-イル-エチル)- アミ ^ト	455.3	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

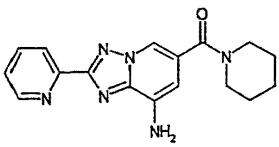
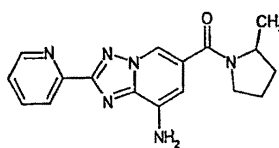
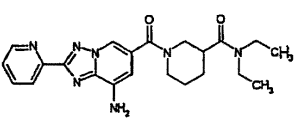
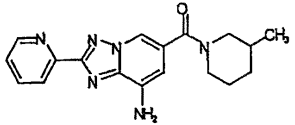
No	hA2a K _i nM	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
23	73	936.7	12.8		[8-アミノ-2-(5- ブロモフラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル]- チオモルホリソ-4-イル- メタノン	408.3	MH ⁺ (100)
24	110.8	830	7.5		8-アミノ-2-(5-ブロモ- フラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾロ[1,5- a]ピリジン-6-カルボン酸 (2-シアノエチル)-メチル- アミド	389.2	MH ⁺ (100)
25	50	589.7	11.8		8-アミノ-2-(5-ブロモ- フラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾロ[1,5- a]ピリジン-6- カルボン酸 メチルフェネチルアミド	440.3	MH ⁺ (100)
26	192.2	3570	18.6		(8-アミノ-2-ピリジン-2- イル- [1,2,4]トリアゾロ[1,5- a]ピリジン-6-イル)- ピリジン-1-イル- メタノン	308.3	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

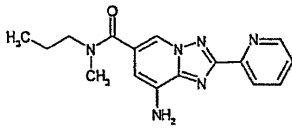
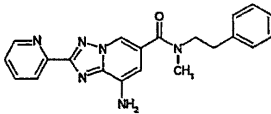
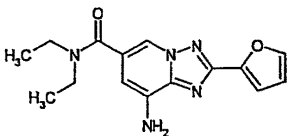
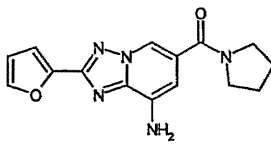
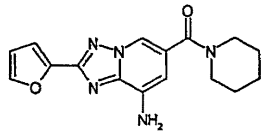
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構造	名称	MW	MS m/e(%)
27	548				(8-アミノ-2-ヒ°リジン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ°[1, 5-a]ヒ°リジン-6-イル)- ヒ°ペリジン-1-イル- メタノン	322.4	MH ⁺ (100)
28	369.2				(8-アミノ-2-ヒ°リジン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ°[1, 5-a]ヒ°リジン-6-イル)-(2- メチル-ヒ°リジン-1- イル)-メタノン	322.4	MH ⁺ (100)
29	594				1-(8-アミノ-2- ヒ°リジン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ°[1, 5-a]ヒ°リジン-6- カルボニル)-ヒ°ペリジン- 3-カルボン酸 ジ°エチルアミト°	421.5	MH ⁺ (100)
30	578				(8-アミノ-2-ヒ°リジン- 2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ°[1, 5-a]ヒ°リジン-6-イル)-(3- メチル-ヒ°ペリジン-1- イル)-メタノン	336.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

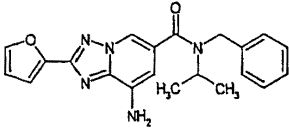
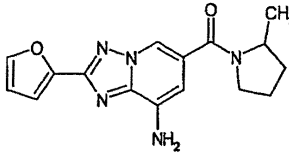
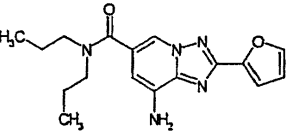
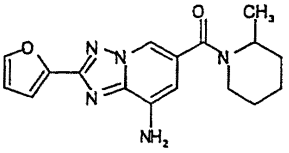
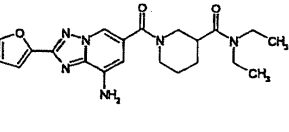
No	hA2a K _i nM	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構造	名称	MW	MS m/e(%)
31	796				8-アミノ-2-ピリジン-2-イル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジン-6- カルボン酸 メチル-プ ^π ロピ ^π ル-アミト ^π	310.4	MH ⁺ (100)
32	386.8				8-アミノ-2-ピリジン-2-イル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジン-6- カルボン酸 メチル-フェネチル-アミト ^π	372.4	MH ⁺ (100)
33	422				8-アミノ-2-フラン-2-イル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジン-6- カルボン酸 ジ ^π エチルアミト ^π	299.3	MH ⁺ (100)
34	56.8	4196.7	73.9		(8-アミノ-2-フラン-2-イル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジン-6-イル)- ピ ^π ロリジン-1-イル- メタノン	297.3	MH ⁺ (100)
35	190.4	3443.3	18.1		(8-アミノ-2-フラン-2-イル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジン-6-イル)- ピ ^π ペリジン-1-イル- メタノン	311.3	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

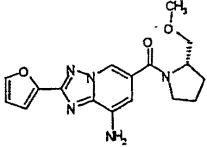
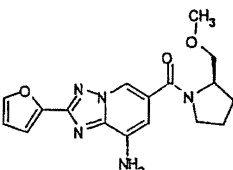
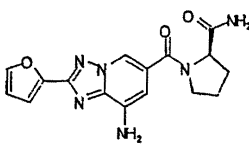
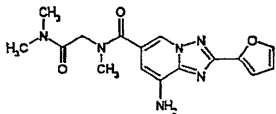
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
36	228.6				8-アミノ-2-フラン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボ ^π ン酸 イソプロピル-アミト ^π	375.4	MH ⁺ (100)
37	34.9	2940	84.2		(8-アミノ-2-フラン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)-(2- メチル-ピロリジン-1- イル)-メタノン	311.3	MH ⁺ (100)
38	369.8				8-アミノ-2-フラン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボ ^π ン酸 ジ ^π プロピルアミト ^π	327.4	MH ⁺ (100)
39	136.2	2186.7	16.1		(8-アミノ-2-フラン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)(2- メチル-ピペリジン-1- イル)-メタノン	325.4	MH ⁺ (100)
40	371.4				1-(8-アミノ-2-フラン-2- イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボ ^π ニル)-N,N-ジメチル-3- カルボ ^π ン酸 ジ ^π エチルアミト ^π	410.5	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

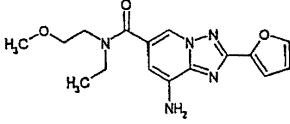
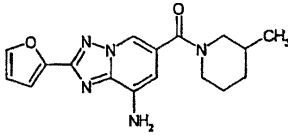
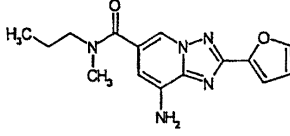
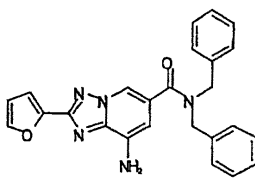
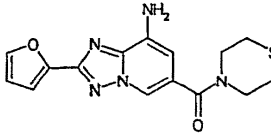
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
41	77.6	4360	56.2	 キラル	(8-アミノ-2-フェニル-2- イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)-(2-R- メトキシメチル- ピロリジン-1-イル)-メタノン	341.4	MH ⁺ (100)
42	69.4	5626.7	81.1	 キラル	(8-アミノ-2-フェニル-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)-(2-S- メトキシメチル-ピロリジン-1- イル)-メタノン	341.4	MH ⁺ (100)
43	138.4	2333.3	16.9	 キラル	1-(8-アミノ-2-フェニル-2- イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボニル)-ピロリジン-2- R-カルボン酸 アミト ^π	340.3	MH ⁺ (100)
44	342.6				8-アミノ-2-フェニル-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-カルボン酸 ジメチルカルバモイルメチル- メチル-アミト ^π	342.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

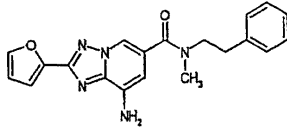
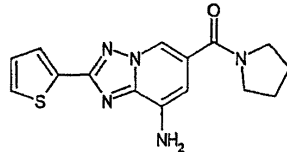
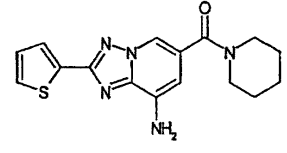
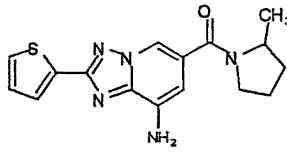
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
45	506				8-アミノ-2-フラン-2-イル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボ ^π ン酸 エチル-(2- メトキシ-エチル)-アミト ^π	329.4	MH ⁺ (100)
46	131.4	2686.7	20.4		(8-アミノ-2-フラン-2-イル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)-(3- メチル-ピ ^π ペリジン-1-イル)- メタノン	325.4	MH ⁺ (100)
47	240.6				8-アミノ-2-フラン-2-イル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボ ^π ン酸 メチル-プロ ^π ピル-アミト ^π	299.3	MH ⁺ (100)
48	32.7	246.7	7.5		8-アミノ-2-フラン-2-イル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボ ^π ン酸 ジ ^π ベンジル ^π アミト ^π	423.5	MH ⁺ (100)
49	638				(8-アミノ-2-フラン-2-イル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)- チオモルホリン-4-イル-メタノン	329.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

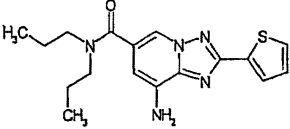
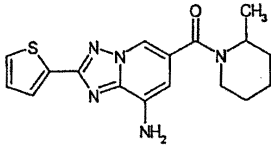
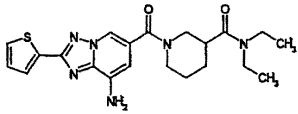
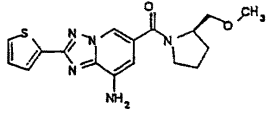
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
50	251.2				8-アミノ-2-フラン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾール[1, 5- a]ピリジン-6-カルボン酸 メチル-フェネチル-アミド	361.4	MH ⁺ (100)
51	196.8	724.7	3.7		(8-アミノ-2-チオフエン-2- イル- [1, 2, 4]トリアゾール[1, 5- a]ピリジン-6-イル)- ピロリジン-1-イル-メタノン	313.4	MH ⁺ (100)
52	353.2				(8-アミノ-2-チオフエン-2- イル- [1, 2, 4]トリアゾール[1, 5- a]ピリジン-6-イル)- ピペリジン-1-イル-メタノン	327.4	MH ⁺ (100)
53	232.8				(8-アミノ-2- チオフエン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾール[1, 5- a]ピリジン-6-イル)-(2- メチル-ピロリジン-1- イル)-メタノン	327.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

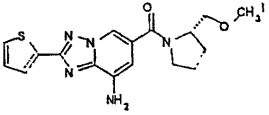
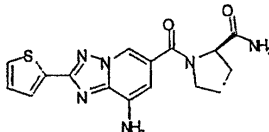
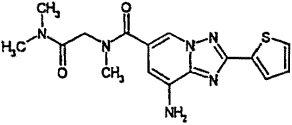
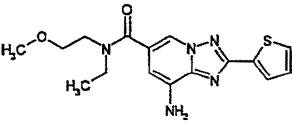
No	hA2a K _i nM	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
54	552				8-アミノ-2-チオフェン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ [®] [1, 5- a]ピリジ [®] ン-6- カルボ [®] ン酸 ジ [®] プロピ [®] ルアミト [®]	343.5	MH ⁺ (100)
55	260				(8-アミノ-2- チオフェン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ [®] [1, 5- a]ピリジ [®] ン-6-イル)-(2- メチル-ピ [®] ペリジ [®] ン-1- イル)-メタノ [®]	341.4	MH ⁺ (100)
56	684				1-(8-アミノ-2- チオフェン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ [®] [1, 5- a]ピリジ [®] ン-6- カルボ [®] ニル)-ピ [®] ペリジ [®] ン-3- カルボ [®] ン酸 ジ [®] エチルアミト [®]	426.5	MH ⁺ (100)
57	242.2			 キラ [®] ル	(8-アミノ-2- チオフェン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ [®] [1, 5- a]ピリジ [®] ン-6-イル)-(2-R- メトキシメチル- ピ [®] ペリジ [®] ン-1-イル)- メタノ [®]	357.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

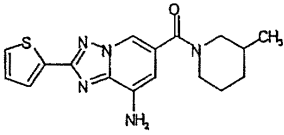
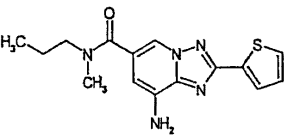
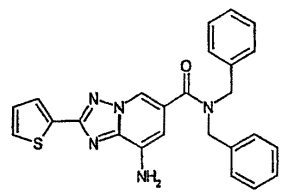
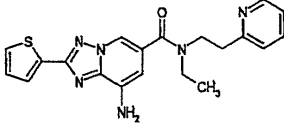
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
58	892			 <p>キラル</p>	(8-アミノ-2- チオフエン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π ロ[1, 5- a]ピリジ ^π ン-6-イル)-(2-S- メトキシメチル- ピ ^π ロリジ ^π ン-1-イル)-メタノ ^π	357.4	MH ⁺ (100)
59	214.6			 <p>キラル</p>	1-(8-アミノ-2- チオフエン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π ロ[1, 5- a]ピリジ ^π ン-6- カルボ ^π ニル)-ピ ^π ロリジ ^π ン-2- R-カルボ ^π ン酸 アミト ^π	356.4	MH ⁺ (100)
60	548			 <p>カルボ^πン酸 ジ^πメチルカルバ^πモイルメチル- メチル-アミト^π</p>	8-アミノ-2-チオフエン-2- イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π ロ[1, 5- a]ピリジ ^π ン-6- カルボ ^π ン酸 ジ ^π メチルカルバ ^π モイルメチル- メチル-アミト ^π	358.4	MH ⁺ (100)
61	920			 <p>カルボ^πン酸 エチル- (2-メトキシ-エチル)-アミト^π</p>	8-アミノ-2-チオフエン-2- イル- [1, 2, 4]トリアゾ ^π ロ[1, 5- a]ピリジ ^π ン-6- カルボ ^π ン酸 エチル- (2-メトキシ-エチル)-アミト ^π	345.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

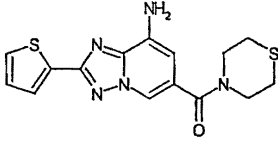
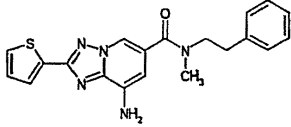
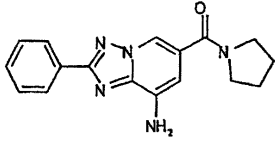
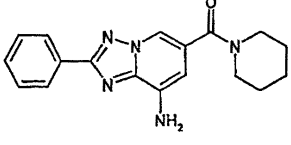
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
62	716				(8-アミノ-2-チオフエン-2-イル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジ ^ン -6-イル)-(3- メチル-ピ ^ペ リジ ^ン -1- イル)-メタノン	341.4	MH ⁺ (100)
63	440				8-アミノ-2-チオフエン-2- イル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジ ^ン -6-カルボ ^ン 酸 メチル-プロピ ^ル -アミ ^ト	315.4	MH ⁺ (100)
64	83	310.7	3.7		8-アミノ-2-チオフエン-2-イル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジ ^ン -6- カルボ ^ン 酸 ジ ^{ベン} ジルアミ ^ト	439.5	MH ⁺ (100)
65	718				8-アミノ-2-チオフエン-2-イル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジ ^ン -6-カルボ ^ン 酸 エチル-(2-ピ ^リ ジ ^ン -2-イル- エチル)-アミ ^ト	392.5	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

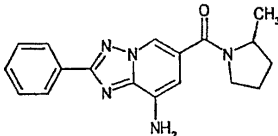
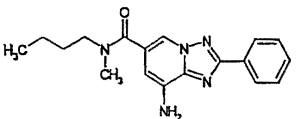
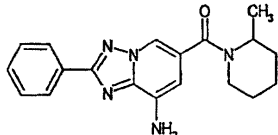
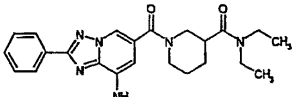
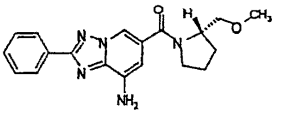
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
66	982				(8-アミノ-2- チオフェン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6-イル)- チオモルホリン-4-イル-メタノン	345.4	MH ⁺ (100)
67	395.2				8-アミノ-2-チオフェン-2-イル- [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6-カルボン酸 メチル-フェネチル-アミト	377.5	MH ⁺ (100)
68	246.2				(8-アミノ-2-フェニル- [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6-イル)- ピペリジン-1-イル-メタノン	307.4	MH ⁺ (100)
69	554				(8-アミノ-2-フェニル- [1, 2, 4,]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6-イル)- ピペリジン-1-イル-メタノン	321.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

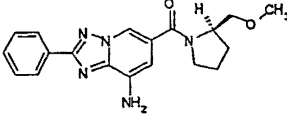
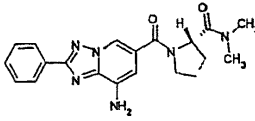
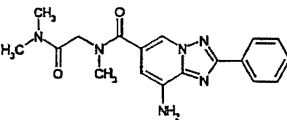
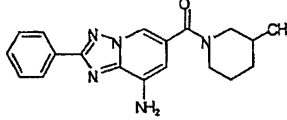
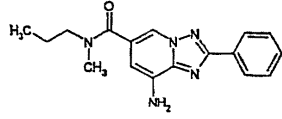
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
70	144.6				(8-アミノ-2-フェニル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジン-6-イル)-(2- メチル-ピ ^π ロリジン-1- イル)-メタノン	321.4	MH ⁺ (100)
71	484				8-アミノ-2-フェニル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジン-6- カルボ ^π ン酸 メチル-ブ ^π チル-アミト ^π	323.4	MH ⁺ (100)
72	361				(8-アミノ-2-フェニル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジン-6-イル)-(2- メチル-ピ ^π ペリジン-1- イル)-メタノン	335.4	MH ⁺ (100)
73	998				1-(8-アミノ-2-フェニル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジン-6- カルボ ^π ニル)-ピ ^π ペリジン-3- カルボ ^π ン酸 ジ ^π エチルアミト ^π	420.5	MH ⁺ (100)
74	196			 キラル	(8-アミノ-2-フェニル- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリジン-6-イル)-(2- メトキシメチル-ピ ^π ロリジン-1- イル)-メタノン	351.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

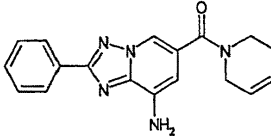
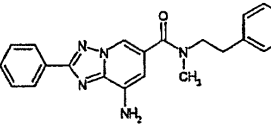
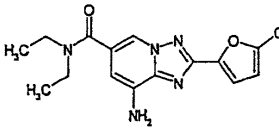
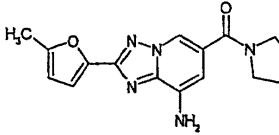
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
75	413			 キラル	(8-アミノ-2-フェニル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)- (S)-2-メトキシメチル- ピロリジン-1-イル)- メタノン	351.4	MH ⁺ (100)
76	420.2			 キラル	1-(8-アミノ-2-フェニル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボ ^π ニル)-ピロリジン- 2-カルボン酸 ジメチルアミド	378.4	MH ⁺ (100)
77	674				8-アミノ-2-フェニル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボン酸 ジメチルカルバモイルメチル- メチルアミド	352.4	MH ⁺ (100)
78	384.6				(8-アミノ-2-フェニル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)-(3- メチル-ピロリジン-1- イル)-メタノン	335.4	MH ⁺ (100)
79	886				8-アミノ-2-フェニル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボン酸 メチルプロピルアミド	309.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

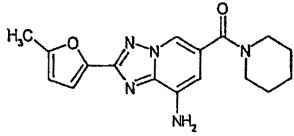
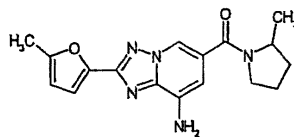
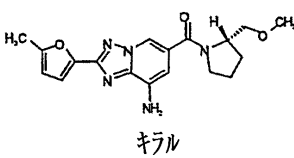
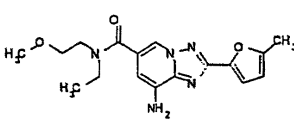
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
80	289				(8-アミノ-2-フェニル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)-(3, 6- ジ ^π ヒドロ-2H-ピリジン-1- イル)-メタノン	319.4	MH ⁺ (100)
81	524				8-アミノ-2-フェニル [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボ ^π ン酸 メチル-フェネチル-アミト ^π	371.4	MH ⁺ (100)
82	131.4				8-アミノ-2-(5- メチル-フラン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボ ^π ン酸 シ ^π エチルアミト ^π	313.4	MH ⁺ (100)
83	75.6	1640	21.7		[8-アミノ-2-(5- メチル-フラン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル]- ピ ^π ロリジン-1-イル- メタノン	311.3	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

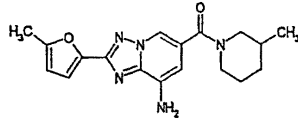
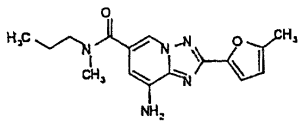
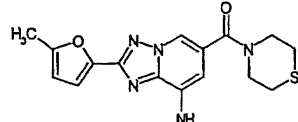
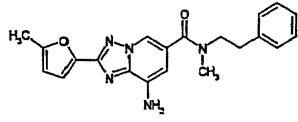
No	hA2a K _i nM	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
84	56.8	1273.3	22.4		[8-アミノ-2-(5- メチル-フラン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリシ ^ン -6-イル]- ピペリシ ^ン -1-イル- メタノン	325.4	MH ⁺ (100)
85	75.2	1360	18.1		[8-アミノ-2-(5- メチル-フラン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリシ ^ン -6-イル)-(2- メチル-ピロリシ ^ン -1- イル)-メタノン	325.4	MH ⁺ (100)
86	230			 キラル	[8-アミノ-2-(5- メチル-フラン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリシ ^ン -6-イル)-(2- メトキシメチル-ピロリシ ^ン -1- イル)-メタノン	355.4	MH ⁺ (100)
87	104.4				8-アミノ-2-(5- メチル-フラン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリシ ^ン -6- カルボ ^ン 酸 エチル- (2-メトキシ-エチル)-アミト ^π	343.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

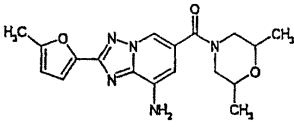
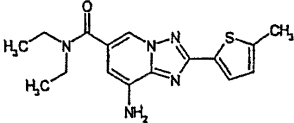
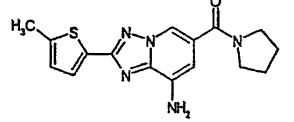
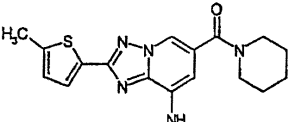
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択・ A1/A 2a	構造	名称	MW	MS m/e(%)
88	56.2	1350	24		[8-アミノ-2-(5- メチルフラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリシ ^ン -6-イル)-(3- メチルピ ^ペ リシ ^ン -1- イル)-メタノン	339.4	MH ⁺ (100)
89	177.6				8-アミノ-2-(5- メチルフラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリシ ^ン -6- カルボ ^ン 酸 メチル-プロピ ^ル -アミト ^π	313.4	MH ⁺ (100)
90	139.8				[8-アミノ-2-(5- メチルフラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリシ ^ン -6-イル)- チオモルホリン-4-イル- メタノン	343.4	MH ⁺ (100)
91	111.6				8-アミノ-2-(5- メチルフラン-2-イル)- [1,2,4]トリアゾ ^π [1,5- a]ピリシ ^ン -6- カルボ ^ン 酸 メチル-フェネチ ^ル -アミト ^π	375.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

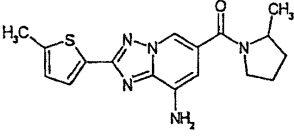
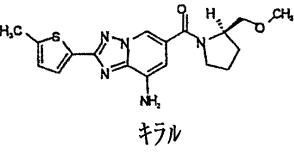
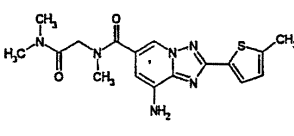
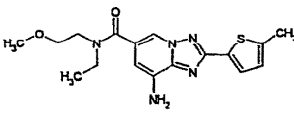
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
92	249.4				[8-アミノ-2-(5- メチル-フラス-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)-(2, 6- ジメチル-モルホリン-4- イル)-メタノン	355.4	MH ⁺ (100)
93	321.6				8-アミノ-2-(5- メチル-チオフエン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボン酸 ジエチルアミト ^π	329.4	MH ⁺ (100)
94	212.8				[8-アミノ-2-(5- メチル-チオフエン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル]- ピペリジン-1-イル-メタノン	327.4	MH ⁺ (100)
95	225.4				[8-アミノ-2-(5- メチル-チオフエン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル]- ピペリジン-1-イル-メタノン	341.4	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

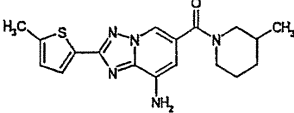
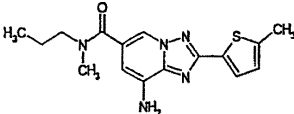
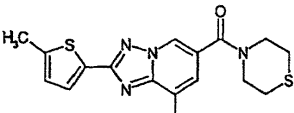
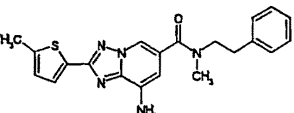
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
96	154.4				[8-アミノ-2-(5- メチル-チオフェン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6-イル)-(2- メチル-ピロリジン-1- イル)-メタノン	341.4	MH ⁺ (100)
97	427.6				[8-アミノ-2-(5- メチル-チオフェン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6-イル)- (S)-2-メトキシメチル- ピロリジン-1-イル)-メタノン	371.5	MH ⁺ (100)
98	219.6				8-アミノ-2-(5- メチル-チオフェン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6- カルボン酸 ジメチルカルバモイルメチル- メチル-アミド	372.5	MH ⁺ (100)
99	237.8				8-アミノ-2-(5- メチル-チオフェン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5- a]ピリジン-6- カルボン酸 エチル- (2-メトキシ-エチル)-アミド	359.5	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

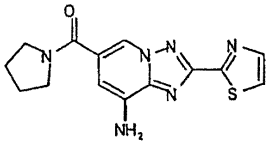
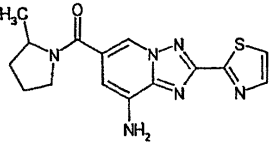
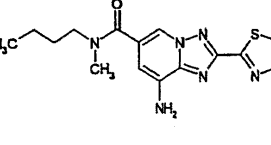
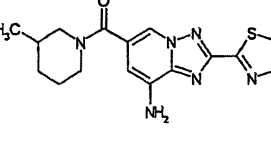
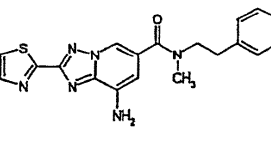
No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
100	178.2				[8-アミノ-2-(5- メチル-チオフェン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)-(3- メチル-ピペリジン-1-イル)- メタノン	355.5	MH ⁺ (100)
101	228.2				8-アミノ-2-(5- メチル-チオフェン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボン酸 メチル-プロピル-アミト ^π	329.4	MH ⁺ (100)
102	478				[8-アミノ-2-(5- メチル-チオフェン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6-イル)- チオモルホリン-4-イル- メタノン	359.5	MH ⁺ (100)
103	308.6				8-アミノ-2-(5- メチル-チオフェン-2-イル)- [1, 2, 4]トリアゾ ^π [1, 5- a]ピリジン-6- カルボン酸 メチル-フェニル-アミト ^π	391.5	MH ⁺ (100)

10

20

30

40

No	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	選択 ・ A1/A 2a	構 造	名 称	MW	MS m/e(%)
104	564				(8-アミノ-2-チアゾール-2- イル-[1,2,4]トリアゾロー [1,5-a]ピリジン-6- イル)-ピリジン-1-イル- メタノール	314.4	MH ⁺ (100)
105	654				(8-アミノ-2-チアゾール-2- イル-[1,2,4]トリアゾロー [1,5-a]ピリジン-6-イル)- (2-メチル-ピリジン-1- イル)-メタノール	328.4	MH ⁺ (100)
106	844				8-アミノ-2-チアゾール-2- イル-[1,2,4]トリアゾロー [1,5-a]ピリジン-6- カルボン酸 フェニル- メチルアミド	330.4	MH ⁺ (100)
107	632				(8-アミノ-2-チアゾール-2- イル-[1,2,4]トリアゾロー [1,5-a]ピリジン-6-イル)- (3-メチル-ピリジン-1- イル)-メタノール	342.4	MH ⁺ (100)
108	988				8-アミノ-2-チアゾール-2- イル-[1,2,4]トリアゾロー [1,5-a]ピリジン-6- カルボン酸 フェニル- メチルアミド	378.5	MH ⁺ (100)

【 0 0 7 3 】

錠剤処方 (湿式造粒)

【 0 0 7 4 】

【表 1 1】

品目	成分	<u>mg/錠</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式 I の化合物	5	25	100	500
2.	無水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	結晶セルロース	30	30	30	150
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
	合計	<u>167</u>	<u>167</u>	<u>167</u>	<u>831</u>

10

【 0 0 7 5 】

製造手順

1. 品目 1、2、3 及び 4 を混合し、精製水で造粒する。
2. 顆粒を 50 で乾燥させる。
3. 顆粒を適当な粉碎装置に通す。
4. 品目 5 を添加し、3 分間混合し；適当な圧縮装置で圧縮する。

20

【 0 0 7 6 】

カプセル剤処方

【 0 0 7 7 】

【表 1 2】

品目	成分	<u>mg/錠</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式 I の化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	トウモロコシデンプン	25	35	40	70
4.	タルク	10	15	10	25
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
	合計	<u>200</u>	<u>200</u>	<u>300</u>	<u>600</u>

30

【 0 0 7 8 】

製造手順

1. 品目 1、2 及び 3 を適当な混合装置で 30 分間混合する。
2. 品目 4 及び 5 を添加し、3 分間混合する。
3. 適当なカプセルに充填する。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/16
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 シュミット, セバスチャン

フランス国、エフ - 6 8 3 0 0 サン・ルイ、リュ・ドゥ・ラ・シャリテ 3ベ

審査官 當麻 博文

(56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 1 7 9 9 9 (WO, A 1)

国際公開第 9 8 / 0 4 2 7 1 1 (WO, A 1)

国際公開第 9 4 / 0 1 4 8 1 2 (WO, A 1)

国際公開第 9 7 / 0 3 5 5 3 9 (WO, A 1)

DIONISOTTI, S. et al., British Journal of Pharmacology, 1 9 9 7 年, Vol.121, p.353-360

BARALDI, P.G. et al., J. Med. Chem., 1 9 9 8 年, Vol.41/No.12, p.2126-2133

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 471/04

A61K 31/33 ~ 33/44

A61P 9/10

A61P 11/06

A61P 11/16

A61P 21/02

A61P 25/00

A61P 25/04

A61P 25/08

A61P 25/16

A61P 25/18

A61P 25/20

A61P 25/22

A61P 25/24

A61P 25/28

A61P 25/30

A61P 37/08
A61P 43/00
CAOLD(STN)
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)