

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3675813号
(P3675813)

(45) 発行日 平成17年7月27日(2005.7.27)

(24) 登録日 平成17年5月13日(2005.5.13)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C07D 487/04
A61K 31/5025
A61P 1/00
A61P 3/04
A61P 3/06

C O 7 D 487/04 1 4 4
A 6 1 K 31/5025
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06

請求項の数 24 (全 207 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-511299 (P2004-511299)
(86) (22) 出願日 平成15年6月3日(2003.6.3)
(86) 国際出願番号 PCT/JP2003/007010
(87) 国際公開番号 W02003/104229
(87) 国際公開日 平成15年12月18日(2003.12.18)
審査請求日 平成16年8月25日(2004.8.25)
(31) 優先権主張番号 特願2002-166069 (P2002-166069)
(32) 優先日 平成14年6月6日(2002.6.6)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)
(31) 優先権主張番号 特願2002-209373 (P2002-209373)
(32) 優先日 平成14年7月18日(2002.7.18)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)
(31) 優先権主張番号 特願2002-307750 (P2002-307750)
(32) 優先日 平成14年10月23日(2002.10.23)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000000217
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4丁目6番10号
(74) 代理人 100102978
弁理士 清水 初志
(74) 代理人 100108774
弁理士 橋本 一憲
(72) 発明者 吉川 誠二
茨城県鹿島郡神栖町知手中央3-4-30
グラシヤスメルシー202
(72) 発明者 江守 英太
茨城県土浦市並木1-8-19 ドルチェ
・アイ202
(72) 発明者 松浦 史義
茨城県つくば市松代3-25-2-205
最終頁に続く

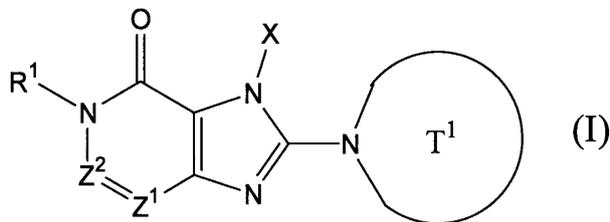
(54) 【発明の名称】 新規縮合イミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

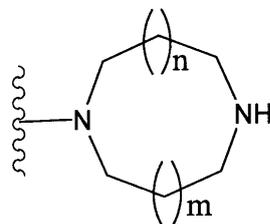
一般式

【化1】



〔式中、T¹は式

【化2】



(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、アミ

ノ基を有していてもよいアゼチジン - 1 - イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン - 1 - イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン - 1 - イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン - 1 - イル基を意味する；

X が式 - $X^{11} - X^{12}$ (式中、 X^{11} は単結合またはメチレン基を意味する； X^{12} は C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。) で表わされる基を意味し、該置換基を有していてもよいフェニル基は、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を 2 位に有していてもよいフェニル基である；

Z^1 は式 - CR^2 = で表される基、 Z^2 は窒素原子を意味する；

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、式 - $A^0 - A^1 - A^2$ (式中、 A^0 は、単結合または下記置換基 B 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；

A^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 - $O - CO -$ 、式 - $CO - O -$ 、式 - $NR^A -$ 、式 - $CO - NR^A -$ 、式 - $NR^A - CO -$ 、式 - $SO_2 - NR^A -$ または式 - $NR^A - SO_2 -$ を意味する；

A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、4 ~ 8 員ヘテロ環式基、5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または C_{2-7} アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基 B 群からなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい。) で表わされる基を意味する。

< 置換基 B 群 >

置換基 B 群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、4 ~ 8 員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、式 - $SO_2 - NR^{B1} - R^{B2}$ 、式 - $NR^{B1} - CO - R^{B2}$ 、式 - $NR^{B1} - R^{B2}$ (式中、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 - $CO - R^{B3}$ (式中、 R^{B3} は 4 ~ 8 員ヘテロ環式基を意味する。) で表わされる基、式 - $CO - R^{B4} - R^{B5}$ および式 - $CH_2 - CO - R^{B4} - R^{B5}$ (式中、 R^{B4} は単結合、酸素原子または式 - $NR^{B6} -$ を意味し、 R^{B5} および R^{B6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、4 ~ 8 員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または 5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 2】

T^1 がピペラジン - 1 - イル基または 3 - アミノピペリジン - 1 - イル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 3】

T^1 がピペラジン - 1 - イル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 4】

X が 3 - メチル - 2 - プテン - 1 - イル基、2 - プチン - 1 - イル基、ベンジル基または 2 - クロロフェニル基である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 5】

X が 2 - プチン - 1 - イル基である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはそ

10

20

30

40

50

の塩またはそれらの水和物。

【請求項 6】

R^1 が水素原子または式 - A^{10} - A^{11} - A^{12} (式中、 A^{10} は、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；
 A^{11} は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；
 A^{12} は、水素原子、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10

< 置換基 C 群 >

置換基 C 群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 - $NR^{C1} - R^{C2}$ (式中、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 - $CO - R^{C3} - R^{C4}$ および式 - $CH_2 - CO - R^{C3} - R^{C4}$ (式中、 R^{C3} は単結合、酸素原子または式 - NR^{C5} - を意味し、 R^{C4} および R^{C5} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

20

【請求項 7】

R^1 が、水素原子、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

< 置換基 C 群 >

置換基 C 群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 - $NR^{C1} - R^{C2}$ (式中、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 - $CO - R^{C3} - R^{C4}$ および式 - $CH_2 - CO - R^{C3} - R^{C4}$ (式中、 R^{C3} は単結合、酸素原子または式 - NR^{C5} - を意味し、 R^{C4} および R^{C5} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

30

【請求項 8】

置換基 C 群が、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である請求項 6 または 7 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 9】

R^1 が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2 - メトキシエチル基または 4 - メトキシカルボニルピリジン - 2 - イル基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

40

【請求項 10】

R^1 が、メチル基または 2 - シアノベンジル基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 11】

R^2 が、水素原子、シアノ基、または式 - $A^{21} - A^{22}$ (式中、 A^{21} が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 - $O - CO -$ 、式 - $CO - O -$ 、式 - $NR^{A2} -$ 、式 - $CO - NR^{A2} -$ または式 - $NR^{A2} - CO -$ を意味する； A^{22} および R^{A2} は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキ

50

ル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、4 ~ 8 員ヘテロ環式基、5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。ただし、 $A^{2,2}$ および $R^A{}^2$ はそれぞれ独立して下記置換基 D 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい。) で表わされる基である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

< 置換基 D 群 >

置換基 D 群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 - $NR^{D1} - R^{D2}$ (式中、 R^{D1} および R^{D2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 - $CO - R^{D3}$ (式中、 R^{D3} は 4 ~ 8 員ヘテロ環式基を意味する。) で表わされる基および式 - $CO - R^{D4} - R^{D5}$ (式中、 R^{D4} は単結合、酸素原子または式 - $NR^{D6} -$ を意味し、 R^{D5} および R^{D6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

10

【請求項 12】

R^2 が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 - $CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基または式 - $A^{2,3} - A^{2,4}$ (式中、 $A^{2,3}$ が、酸素原子、硫黄原子または式 - $NR^A{}^3 -$ を意味する； $A^{2,4}$ および $R^A{}^3$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基を意味する。) で表わされる基である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20

< 置換基 D 1 群 >

置換基 D 1 群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 - $CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン - 1 - イルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。

30

【請求項 13】

R^2 が、水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基または式 - $A^{2,5} - A^{2,6}$ (式中、 $A^{2,5}$ が、酸素原子、硫黄原子または式 - $NR^A{}^4 -$ を意味する； $A^{2,6}$ および $R^A{}^4$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有している C_{1-6} アルキル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有している C_{3-8} シクロアルキル基または下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有しているフェニル基) で表わされる基である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

40

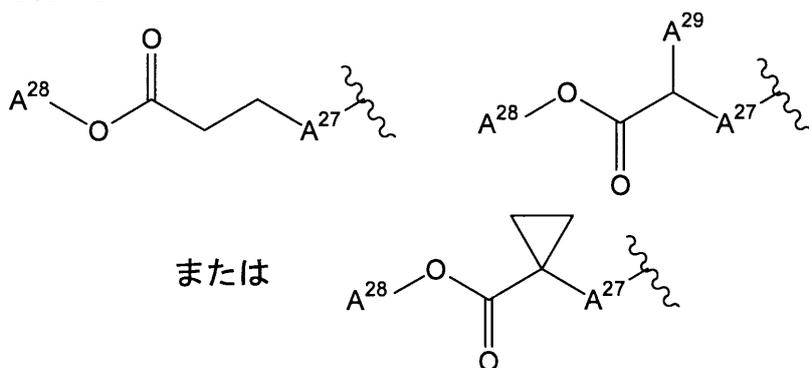
< 置換基 D 1 群 >

置換基 D 1 群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 - $CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン - 1 - イルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。

【請求項 14】

R^2 が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式

【化3】



(式中、 A^{27} は酸素原子、硫黄原子または $-NH-$ を意味する；
 A^{28} および A^{29} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。
) で表わされる基である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 15】

R^2 が水素原子、シアノ基または 2 - カルバモイルフェニルオキシ基である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 16】

前記一般式 (I) 記載の化合物が、3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オンである、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 17】

前記一般式 (I) 記載の化合物が、2 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 3, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オンである、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 18】

前記一般式 (I) 記載の化合物が、2 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] ベンゾニトリルである、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 19】

請求項 1 記載の化合物を含有する医薬。

【請求項 20】

請求項 1 記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤。

【請求項 21】

請求項 1 記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 1 記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。

【請求項 23】

請求項 1 記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはがんの、予防もしくは治療剤。

【請求項 24】

請求項 1 記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。

【発明の詳細な説明】

従来技術

本発明は、DPP IV 阻害剤として有用な新規縮合イミダゾール誘導体およびその用途に関する。

背景技術

ジペプチジルペプチダーゼ I V (Dipeptidyl peptidase-IV: D P P I V) は、ポリペプチド鎖の遊離 N 末端から - X - P r o (X はいかなるアミノ酸でもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの 1 種である。

食後に腸管より分泌されるグルコース依存的インスリン分泌刺激ホルモン、つまり、インクレチン (G L P - 1 ; Glucagon-Like Peptide-1 and GIP; Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) は、D P P I V によって、速やかに分解、不活性化される。この D P P I V による分解を抑制することで、インクレチン (G L P - 1 及び G I P) による作用は増強され、グルコース刺激による膵細胞からのインスリン分泌は亢進する。その結果、経口糖負荷試験後の高血糖を改善することが明らかにされている (非特許文献 1 参照) 。

また、G L P - 1 が食欲、摂食量抑制効果への関与、また G L P - 1 の膵細胞の分化、増殖促進作用にもとづく細胞保護作用も明らかにされている。

これらのことより D P P I V 阻害剤が、肥満、糖尿病などの G L P - 1、G I P が関与する疾患に対する有用な治療剤、予防剤となりうることが期待できる。

さらに、以下に記す様々な疾患とジペプチジルペプチダーゼ I V の関連性が報告されており、これらのことから D P P I V 阻害剤がそれらの治療剤となりうることを期待できる。

(1) A I D S の予防、治療剤 (非特許文献 2 参照)

(2) 骨粗鬆症の予防、治療剤 (非特許文献 3 参照)

(3) 消化管障害 (intestinal disorder) の予防、治療剤 (非特許文献 4 参照)

(4) 糖尿病、肥満、高脂血症の予防、治療剤 (非特許文献 5 , 6 参照)

(5) 血管新生の予防、治療剤 (非特許文献 7 参照)

(6) 不妊症の予防、治療剤 (特許文献 1 参照)

(7) 炎症性疾患、自己免疫疾患、慢性関節リウマチの予防、治療剤 (非特許文献 8 参照)

(8) ガンの予防、治療剤 (非特許文献 9、10 参照)

D P P I V 阻害剤としては、いくつか知られているが (特許文献 2 ~ 4 参照)、ヒポキサンチン骨格またはイミダゾピリダジノン骨格を有する D P P I V 阻害剤は知られていなかった。

[非特許文献 1]

Diabetologia 1999 Nov;42(11):1324-31

[非特許文献 2]

Science, 262, 2045-2050, 1993.

[非特許文献 3]

Clinical chemistry, 34, 2499-2501, 1988.

[非特許文献 4]

Endocrinology, 141, 4013-4020, 2000.

[非特許文献 5]

Diabetes, 47, 1663-1670, 1998,

[非特許文献 6]

Life Sci;66(2):91-103, 2000

[非特許文献 7]

Agents and actions, 32, 125-127, 1991.

[非特許文献 8]

2001, 166, 2041-2048, The Journal of Immunology.

[非特許文献 9]

Br J Cancer 1999 Mar;79(7-8):1042-8,

[非特許文献 10]

J Androl 2000 Mar-Apr;21(2):220-6

[特許文献 1]

国際公開第 00 / 56296 号パンフレット

10

20

30

40

50

[特許文献 2]

米国特許第 2002/0161001 号公開公報

[特許文献 3]

国際公開第 03/004496 号パンフレット

[特許文献 4]

米国特許第 2002/0198205 号公開公報

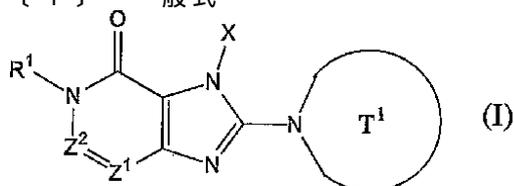
上記のごとく、医薬として有用な DPP IV 阻害作用を有する化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れた DPP IV 阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。すなわち、本発明の目的は、糖尿病疾患などの治療・予防・改善剤として有用な DPP IV 阻害作用を有する化合物を提供することにある。

10

発明の開示

本発明者らは上記事情に鑑みて鋭意研究を行った結果、ヒポキサンチン誘導体またはイミダゾピリダジノン誘導体をはじめとする新規な縮合イミダゾール誘導体を合成することに成功し、これらの化合物が優れた DPP IV 阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は以下を含む。

[1] 一般式



20

[式中、 T^1 は環中 1 または 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 4 ~ 12 員ヘテロ環式基を意味する；

X は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基 C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する；

Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、窒素原子または式 - $CR^2 =$ で表わされる基を意味する；

30

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、式 - $A^0 - A^1 - A^2$ (式中、 A^0 は、単結合または下記置換基 B 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；

A^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 - $O - CO -$ 、式 - $CO - O -$ 、式 - $NR^A -$ 、式 - $CO - NR^A -$ 、式 - $NR^A - CO -$ 、式 - $SO_2 - NR^A -$ または式 - $NR^A - SO_2 -$ を意味する；

A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、4 ~ 8 員ヘテロ環式基、5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または C_{2-7} アルキルカルボニル基を意味する。

40

ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基 B 群からなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい。) で表わされる基を意味する。 Z^2 が式 - $CR^2 =$ である場合、 R^1 および R^2 が一緒になって 5 ~ 7 員環を形成しても良い。

ただし、 R^1 が水素原子であり Z^1 が窒素原子であり、かつ Z^2 が - $CH =$ である場合、 Z^1 が窒素原子であり、かつ Z^2 が - $C(OH) =$ である場合を除く。

< 置換基 B 群 >

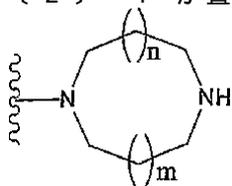
置換基 B 群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6}

50

C_6 アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$ （式中、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$ （式中、 R^{B3} は4～8員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ および式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$ （式中、 R^{B4} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{B6}$ を意味し、 R^{B5} および R^{B6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_3-8 シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表わされる基

10

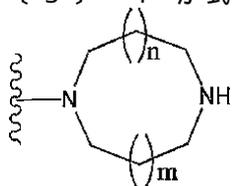
〔2〕 T^1 が置換基を有していてもよい式



（式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。）で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20

〔3〕 T^1 が式



（式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。）で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

30

〔4〕 T^1 がピペラジン-1-イル基または3-アミノピペリジン-1-イル基である〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔5〕 T^1 がピペラジン-1-イル基である〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔6〕 X が式 $-X^1-X^2$ （式中、 X^1 は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； X^2 は置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基である〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

40

〔7〕 X が式 $-X^{11}-X^{12}$ （式中、 X^{11} は単結合またはメチレン基を意味する； X^{12} は C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基である〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔8〕 置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を2位に有していてもよいフェニル基である〔6〕または〔7〕記載の化合物もしくはその

50

塩またはそれらの水和物。

〔 9 〕 X が 3 - メチル - 2 - ブテン - 1 - イル基、 2 - ブチン - 1 - イル基、ベンジル基または 2 - クロロフェニル基である〔 1 〕 ~〔 5 〕のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔 10 〕 X が 2 - ブチン - 1 - イル基である〔 1 〕 ~〔 5 〕のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔 11 〕 Z^1 および Z^2 のいずれか一方のみが窒素原子である〔 1 〕 ~〔 10 〕のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔 12 〕 Z^1 が窒素原子であり、 Z^2 が式 - $C R^2 =$ (式中、 R^2 は請求項 1 記載の R^2 と同意義である。) で表わされる基である〔 1 〕 ~〔 10 〕のいずれか 1 つに記載の化合物 10
もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔 13 〕 Z^2 が窒素原子であり、 Z^1 が式 - $C R^2 =$ (式中、 R^2 は請求項 1 記載の R^2 と同意義である。) で表わされる基である〔 1 〕 ~〔 10 〕のいずれか 1 つに記載の化合物 10
もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔 14 〕 R^1 が水素原子または式 - $A^{10} - A^{11} - A^{12}$ (式中、 A^{10} は、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する ;

A^{11} は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する ;

A^{12} は、水素原子、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基である、 20
〔 1 〕 ~〔 13 〕のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

< 置換基 C 群 >

置換基 C 群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 - $N R^{C1} - R^{C2}$ (式中、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 - $C O - R^{C3} - R^{C4}$ および式 - $C H_2 - C O - R^{C3} - R^{C4}$ (式中、 R^{C3} は単結合、酸素原子または式 - $N R^{C5}$ - を意味し、 R^{C4} および R^{C5} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。 30

〔 15 〕 R^1 が、水素原子、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基である、〔 1 〕 ~〔 13 〕のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

< 置換基 C 群 >

置換基 C 群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 - $N R^{C1} - R^{C2}$ (式中、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 - $C O - R^{C3} - R^{C4}$ および式 - $C H_2 - C O - R^{C3} - R^{C4}$ (式中、 R^{C3} は単結合、酸素原子または式 - $N R^{C5}$ - を意味し、 R^{C4} および R^{C5} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。 40

〔 16 〕 置換基 C 群が、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である請求項〔 14 〕または〔 15 〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔 17 〕 R^1 が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2 - メトキシエチル基または 4 - メトキシカルボニルピリジン - 2 - イル基である、〔 1 〕 ~〔 13 〕のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔 18 〕 R^1 が、メチル基または 2 - シアノベンジル基である、〔 1 〕 ~〔 13 〕のい 50

ずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔19〕 R^2 が、水素原子、シアノ基、または式 $-A^{21} - A^{22}$ (式中、 A^{21} が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O - CO -$ 、式 $-CO - O -$ 、式 $-NR^{A2} -$ 、式 $-CO - NR^{A2} -$ または式 $-NR^{A2} - CO -$ を意味する； A^{22} および R^{A2} は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。ただし、 A^{22} および R^{A2} はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。)で表わされる基である〔1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10

<置換基D群>

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 $-NR^{D1} - R^{D2}$ (式中、 R^{D1} および R^{D2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO - R^{D3}$ (式中、 R^{D3} は4～8員ヘテロ環式基を意味する。)で表わされる基および式 $-CO - R^{D4} - R^{D5}$ (式中、 R^{D4} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{D6} -$ を意味し、 R^{D5} および R^{D6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

〔20〕 R^2 が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基または式 $-A^{23} - A^{24}$ (式中、 A^{23} が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A3} -$ を意味する； A^{24} および R^{A3} は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基を意味する。)で表わされる基である〔1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20

30

<置換基D1群>

置換基D1群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。

〔21〕 R^2 が、水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基または式 $-A^{25} - A^{26}$ (式中、 A^{25} が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A4} -$ を意味する； A^{26} および R^{A4} は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{1-6} アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している C_{3-8} シクロアルキル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているフェニル基)で表わされる基である〔1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

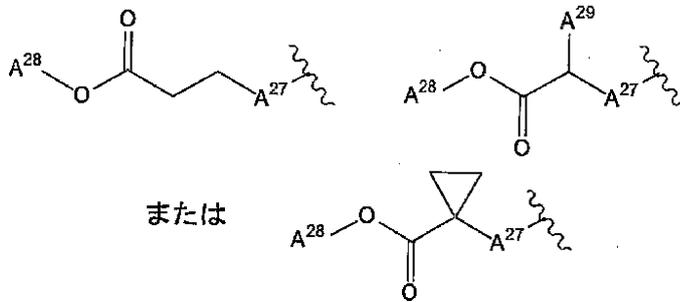
40

<置換基D1群>

置換基D1群は、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群を意味する。

〔22〕 R^2 が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式

50



(式中、 A^{27} は酸素原子、硫黄原子または $-NH-$ を意味する；

A^{28} および A^{29} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表
わされる基である、〔1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩また
はそれらの水和物。

10

〔23〕 R^2 が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である〔
1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔24〕 前記一般式(I)記載の化合物が、

7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,
7-ジヒドロプリン-6-オン、

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロ
イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、

2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5
-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、

20

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)
-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、

7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-
1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、

および

2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジ
ヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリルからなる群
から選ばれるいずれか一つである、〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水
和物

30

〔25〕 〔1〕～〔24〕記載の化合物を含有する医薬。

〔26〕 〔1〕～〔24〕記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼIV阻害
剤。

〔27〕 〔1〕～〔24〕記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

〔28〕 〔1〕～〔24〕記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。

〔29〕 〔1〕～〔24〕記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS
、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガン
の、予防もしくは治療剤。

〔30〕 〔1〕～〔24〕記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調節剤また
は抗リウマチ剤。

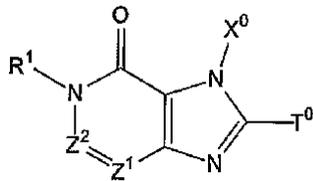
40

〔31〕 〔1〕～〔24〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学
上有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害が有効な疾患の治療また
は予防方法。

〔32〕 薬剤の製造のための、〔1〕～〔24〕記載の化合物もしくはその塩またはそ
れらの水和物の使用。

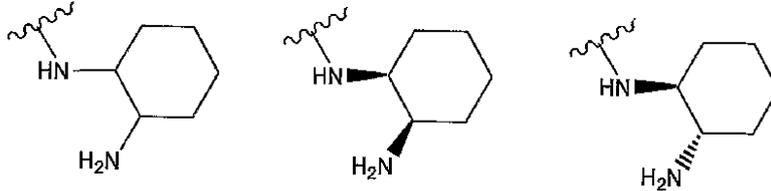
〔33〕 ジペプチジルペプチダーゼIV阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤の製造
のための、〔1〕～〔24〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

〔34〕 一般式



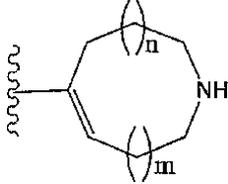
〔式中、 T^0 は前記〔1〕中の T^1 で表わされる基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいピリジニウム基、

式



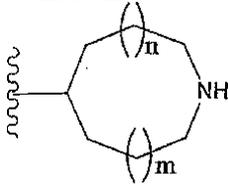
10

で表わされる基、置換基を有していてもよい式



〔式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。〕で表わされる基、または置換基を有していてもよい式

20



〔式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。〕で表わされる基を意味する；

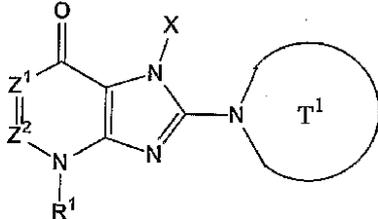
X^0 は置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する；

30

R^1 、 Z^1 および Z^2 は、前記〔1〕中の R^1 、 Z^1 および Z^2 とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔35〕

一般式

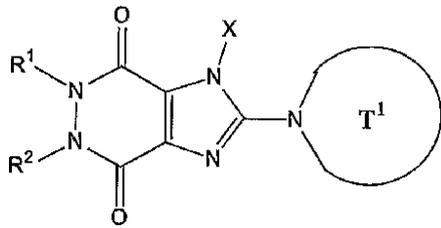


40

〔式中、 R^1 、 R^2 、 T^1 、 Z^1 および Z^2 は、前記〔1〕中の R^1 、 R^2 、 T^1 、 Z^1 および Z^2 とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

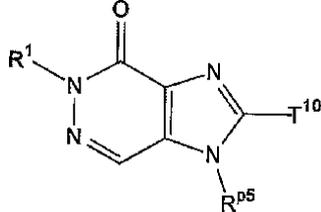
〔36〕

一般式



〔式中、 R^1 、 R^2 、 T^1 、 Z^1 および Z^2 は、前記〔1〕中の R^1 、 R^2 、 T^1 、 Z^1 および Z^2 とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔37〕一般式

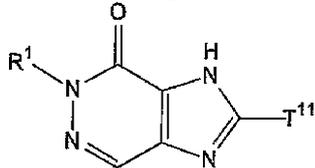


〔式中、 R^1 は、前記〔1〕中の定義と同意義である；

R^{p5} は、*t*-ブトキシカルボニルオキシ基、トリチル基または式 $-SO_2NH_2$ を意味する；

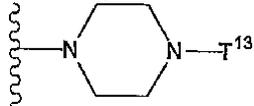
T^{10} は、ハロゲン原子または水素原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔38〕一般式



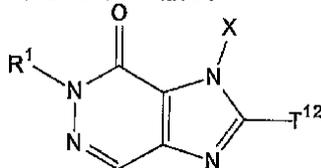
〔式中、 R^1 は、前記〔1〕中の定義と同意義である；

T^{11} は、ハロゲン原子または式



で表わされる基を意味する。 T^{13} は、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

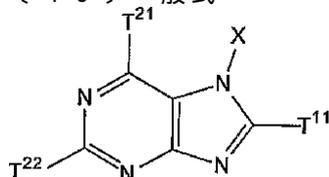
〔39〕一般式



〔式中、 R^1 および X は、前記〔1〕中の定義と同意義である。

T^{12} は、ハロゲン原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔40〕一般式



〔式中、 X は、前記〔1〕中の定義と同意義である。ただし X がベンジル基である場合は

10

20

30

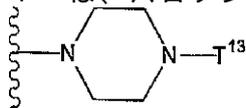
40

50

除く；

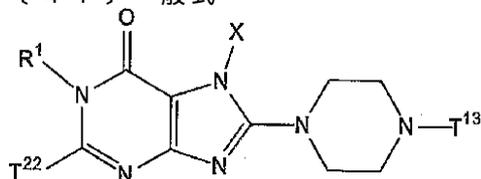
T^{21} および T^{22} はそれぞれ独立してハロゲン原子を意味する；

T^{11} は、ハロゲン原子または式



で表わされる基を意味する。 T^{13} は、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔41〕一般式

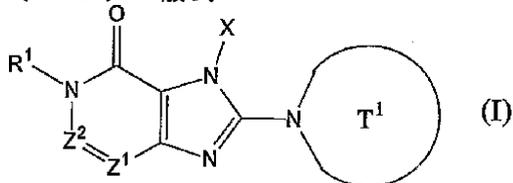


〔式中、 X および R^1 は、それぞれ前記〔1〕中の定義と同意義である；

T^{22} は、ハロゲン原子を意味する；

T^{13} は、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔42〕一般式



〔式中、 T^1 は環中2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である6~12員複素環を意味する；

X は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する；

また、 X は T^1 中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい4~8員ヘテロ環式基または式 $-A^0-A^1-A^2$ (式中、 A^0 は、単結合または下記置換基B群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； A^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5~10員ヘテロアリール基または4~8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい。) で表わされる基を意味する。

ただし、1 R^1 および R^2 がともに水素原子である場合、2 R^2 が水酸基である場合は除く。

<置換基B群>

置換基B群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリーール基、5～10員ヘテロアリーール基、4～8員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基および式- $CO-R^B-R^{B2}$ (式中、 R^B は単結合、酸素原子、式- NR^{B3} -を意味し、 R^{B2} および R^{B3} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリーール基、5～10員ヘテロアリーール基、 C_{6-10} アリーール C_{1-6} アルキル基、5～10員ヘテロアリーール C_{1-6} アルキル基、1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジニル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。)で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよく、そして、本発明にかかる化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本明細書における「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2,2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-2-ブチル基、2,3-ジメチル-2-ブチル基等があげられる。

本明細書における「 C_{2-6} アルケニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

本明細書における「 C_{2-6} アルキニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

本明細書における「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素数3～8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などがあげられる。

本明細書における「 C_{1-6} アルキレン基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、1,2-エチレン基、1,1-エチレン基、1,3-プロピレン基、トテラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

10

20

30

40

50

本明細書における「 C_{3-8} シクロアルキレン基」とは前記定義「 C_{3-8} シクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

本明細書における「 C_{1-6} アルコキシ基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2,2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。

10

本明細書における「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基等があげられる。

本明細書における「 C_{2-7} アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

20

本明細書における「 C_{2-7} アルキルカルボニル基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、1-プロピルカルボニル基、2-プロピルカルボニル基等があげられる。

本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

本明細書中における「 C_{6-10} アリール基」とは、炭素数6~10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

30

本明細書における「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。本明細書における「5~10員ヘテロアリール環」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。当該「5~10員ヘテロアリール環」において好ましくは、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、1,2,4-トリアゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、イソキノリン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズイミダゾール環をあげることができ、より好ましくはピリジン環をあげることができる。

40

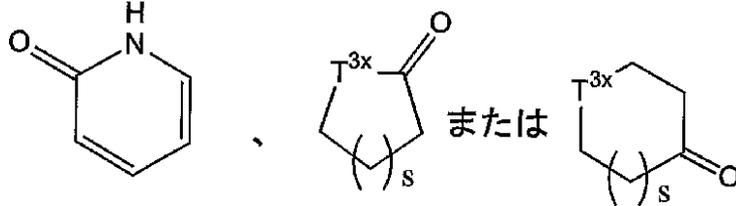
50

本明細書における「5～10員ヘテロアリール基」とは、前記「5～10員ヘテロアリール環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。

本明細書における「4～8員ヘテロ環」とは、

- 1 環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- 2 環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
- 3 環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
- 4 環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい、
- 5 単環式である非芳香族性の環を意味する。

4～8員ヘテロ環として具体的には例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキササン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、



(式中、 s は1～3の整数を意味し、 T^{3x} はメチレン基、酸素原子または式 $-NT^{4x}-$ (式中、 T^{4x} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基を意味する。)で表わされる環などをあげることができる。当該「4～8員ヘテロ環」において好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、ジヒドロフラン-2-オン環、チアゾリジン環を意味する。

本明細書における「4～8員ヘテロ環式基」とは、前記「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。当該「4～8員ヘテロ環式基」において好ましくは、ピペリジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基またはモルフォリン-4-イル基を意味する。

本明細書中において表わされる「 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{6-10} アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

本明細書における「5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

本明細書における「4～8員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「4～8員ヘテロ環式基」で置換した基を意味する。

本明細書における「環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基」とは、置換基を有していてもよい、

- 1 環式基の環を構成する原子の数が4ないし12であり、
- 2 環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、
- 3 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

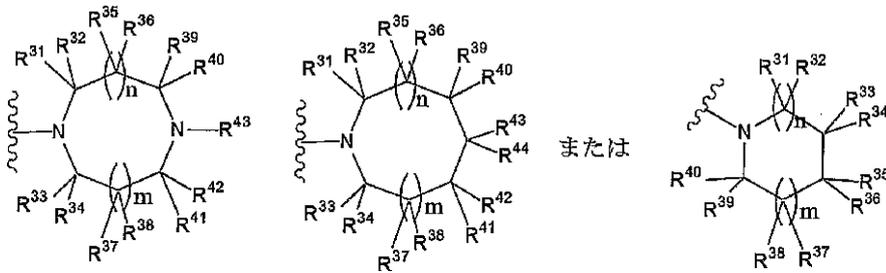
具体的には、式

10

20

30

40



(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。 $R^{31} \sim R^{44}$ は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基(下記置換基S群)から選ばれる基または水素原子を意味する。 $R^{31} \sim R^{44}$ におけるいずれか2つは一緒になって C_{1-6} アルキレン基を形成してもよい。)で表わされる基を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよいことを意味する。当該置換基とは具体的には例えば、以下の置換基S群から選ばれる基をあげることができる。

<置換基S群>

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) メルカプト基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) ホルミル基、
- (7) カルボキシル基、
- (8) トリフルオロメチル基、
- (9) トリフルオロメトキシ基、
- (10) アミノ基
- (11) オキソ基
- (12) イミノ基および

(13) 式 - $T^{1x} - T^{2x}$ (式中、 T^{1x} は単結合、 C_{1-6} アルキレン基、酸素原子、式 - $CO-$ 、式 - $S-$ 、式 - $S(O)-$ 、式 - $S(O)_2-$ 、式 - $O-CO-$ 、式 - $CO-O-$ 、式 - NR^T- 、式 - $CO-NR^T-$ 、式 - NR^T-CO- 、式 - SO_2-NR^T- 、式 - NR^T-SO_2- 、式 - $NH-CO-NR^T-$ または式 - $NH-CS-NR^T-$ で表わされる基を意味する；

T^{2x} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5~10員ヘテロアリール基または4~8員ヘテロ環式基を意味する；

R^T は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基を意味する。

ただし、 T^{2x} および R^T はそれぞれ独立して下記置換基T群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい。)で表わされる基からなる群。

<置換基T群>

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基で表わされる基などからなる群。

当該<置換基S群>として好ましくは、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) シアノ基、
- (4) カルボキシル基、
- (5) トリフルオロメチル基、

10

20

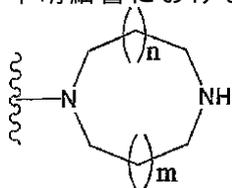
30

40

50

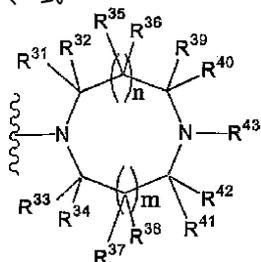
- (6) トリフルオロメトキシ基、
- (7) アミノ基
- (8) C₁₋₆アルキル基、
- (9) C₃₋₈シクロアルキル基、
- (10) C₂₋₆アルケニル基、
- (11) C₂₋₆アルキニル基、
- (12) フェニル基および
- (13) C₁₋₆アルコキシ基からなる群をあげることができる。

本明細書における「置換基を有していてもよい式



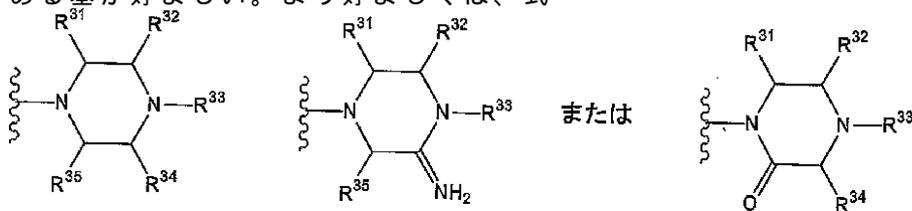
10

(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基」とは、式



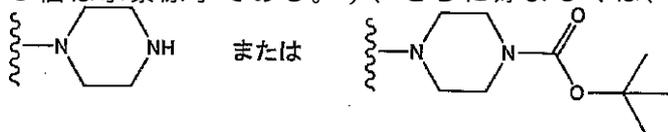
20

(式中、R³¹ ~ R⁴⁴は、それぞれ独立して上記「置換基を有していてもよい」で表わされる基(上記置換基S群)から選ばれる基または水素原子を意味し、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基を意味する。このうちm = n = 0である基が好ましい。より好ましくは、式



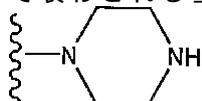
30

(式中、R³¹、R³²、R³³、R³⁴およびR³⁵は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)または水素原子を意味する。)で表わされる基を意味し(ただしR³¹、R³²、R³³、R³⁴およびR³⁵のうち少なくとも3個は水素原子である。)、さらに好ましくは、式



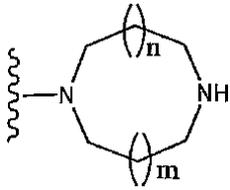
40

で表わされる基を意味し、特に好ましくは式

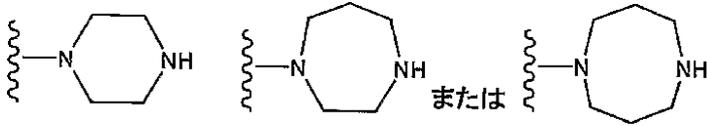


で表される基を意味する。

本明細書における「式



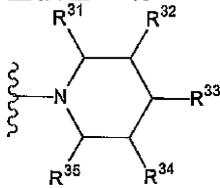
(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基」とは、下記式



10

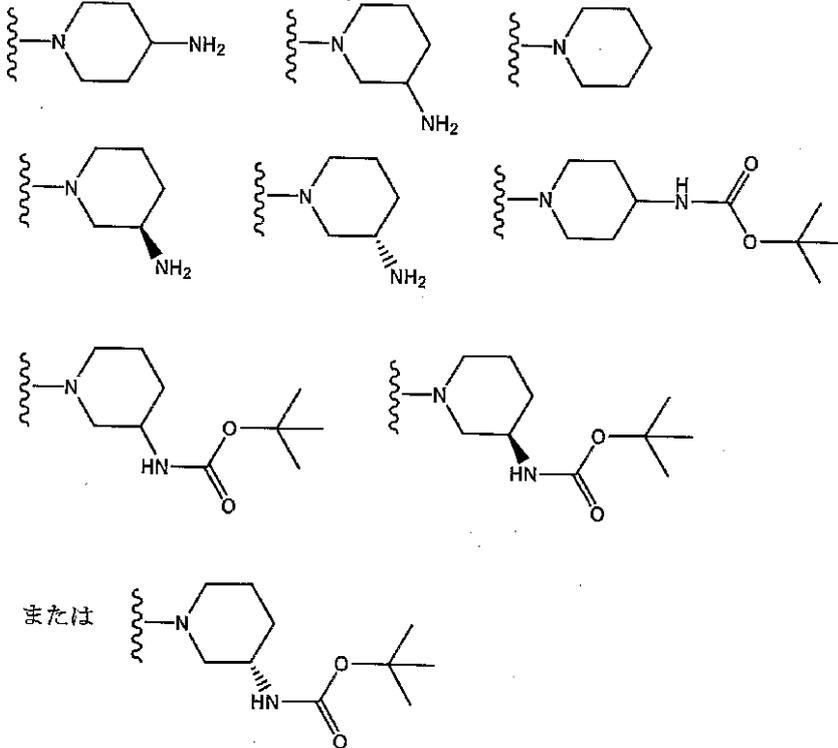
を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン - 1 - イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)を1または複数個有していてもよい「ピペリジン - 1 - イル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよいピペリジン - 1 - イル基」において好ましくは、式



20

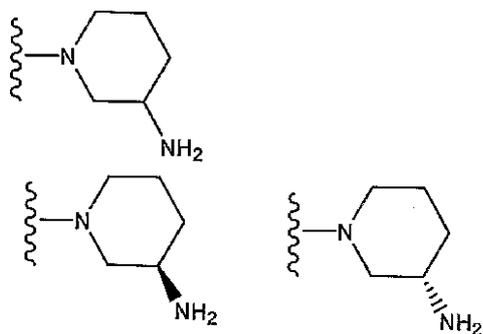
(式中、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)または水素原子を意味する。)で表わされる基を意味し(ただし R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} のうち少なくとも3個は水素原子である。)、好ましくは、式



30

40

で表わされる基を意味し、さらに好ましくは、式



で表される基を意味する。

10

本明細書における「置換基を有していてもよいアゼチジン - 1 - イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を 1 または複数個有していてもよい「アゼチジン - 1 - イル基」を意味する。

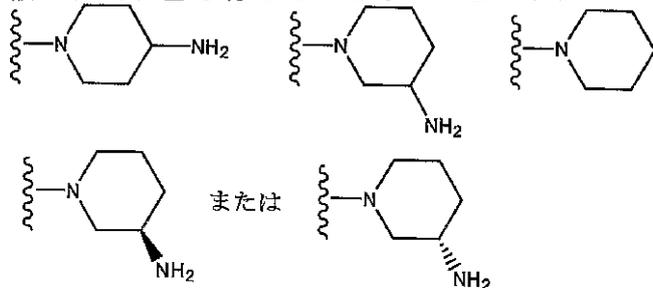
本明細書における「置換基を有していてもよいピロリジン - 1 - イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を 1 または複数個有していてもよい「ピロリジン - 1 - イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン - 1 - イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を 1 または複数個有していてもよい「ピペリジン - 1 - イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいアゼパン - 1 - イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を 1 または複数個有していてもよい「アゼパン - 1 - イル基」を意味する。

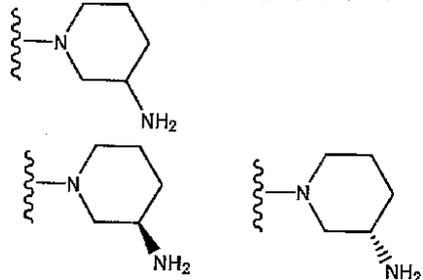
20

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン - 1 - イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を 1 個有していてもよい「ピペリジン - 1 - イル基」を意味する。当該「アミノ基を有していてもよいピペリジン - 1 - イル基」とは、具体的には例えば、



30

で表わされる基を意味し、好ましくは、



40

で表される基を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼチジン - 1 - イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を 1 個有していてもよい「アゼチジン - 1 - イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピロリジン - 1 - イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を 1 個有していてもよい「ピロリジン - 1 - イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン - 1 - イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を 1 個有していてもよい「ピペリジン - 1 - イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼパン - 1 - イル基」とは、置換可能

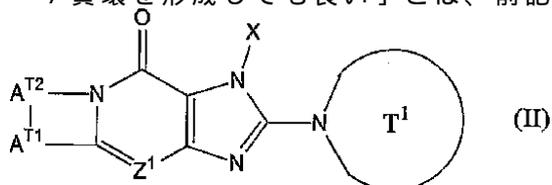
50

な部位にアミノ基を1個有していてもよい「アゼパン-1-イル基」を意味する。

本明細書中、上記置換基B群における「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「C₁₋₆アルキル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基」として好ましくは、シアノ基、カルボキシル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、式-NR^{3T}COR^{4T}、式-CONR^{3T}R^{4T}(式中、R^{3T}およびR^{4T}は、それぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選ばれる1から2個の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する。

前記一般式(I)で表される化合物において、R¹およびR²は、それぞれ独立して、式-A⁰-A¹-A²(式中、A⁰、A¹およびA²は、それぞれ前記定義と同意義である。)で表わされる基を意味するが、A⁰およびA¹がともに単結合である場合は「-A⁰-A¹-」で1つの結合を意味する。

前記式(I)において、「Z²が式-CR²=である場合、R¹およびR²が一緒になって5~7員環を形成しても良い」とは、前記一般式(I)で表わされる化合物において、式



(式中、Z¹、XおよびT¹は前記定義と同意義である；A^{T1}は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、置換基を有していてもよいメチレン基、または置換基を有していてもよい窒素原子を意味する；A^{T2}は、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキレン基を意味する。)で表わされる化合物(II)を含むことを意味する。

該式(II)において、A^{T1}は、酸素原子が好ましい。また、A^{T2}は、好ましくはC₂₋₄アルキレン基を意味する。

本明細書中における「シアノベンジル基」とは、シアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、または4-シアノベンジル基を意味する。

本明細書中における「フルオロシアノベンジル基」とは、フッ素原子を1個およびシアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノ-4-フルオロベンジル基、2-シアノ-6-フルオロベンジル基を意味する。

本明細書中における「カルバモイルフェノキシ基」とは、式-CONH₂を1個有するフェノキシ基を意味し、具体的には例えば、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基または4-カルバモイルフェノキシ基を意味する。

本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸基などがあげられる。

無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

10

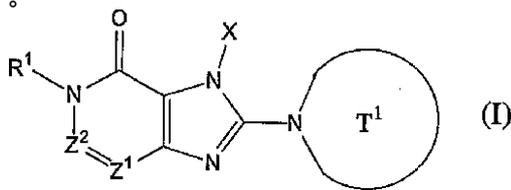
20

30

40

50

本発明は下記一般式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。



〔式中、 T^1 は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する；

Xは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する；

Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ (式中、 A^0 は、単結合または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；

A^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または C_{2-7} アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。 Z^2 が式 $-CR^2=$ である場合、 R^1 および R^2 が一緒になって5～7員環を形成しても良い。

ただし、1 R^1 が水素原子であり Z^1 が窒素原子であり、かつ Z^2 が $-CH=$ である場合、2 Z^1 が窒素原子であり、かつ Z^2 が $-C(OH)=$ である場合を除く。

<置換基B群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$ (式中、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$ (式中、 R^{B3} は4～8員ヘテロ環式基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ および式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$ (式中、 R^{B4} は単結合、酸素原子または式 $-NR^{B6}-$ を意味し、 R^{B5} および R^{B6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

このような一般式 (I) で表される化合物のうち、好ましい化合物としては、たとえば、下記の化合物が挙げられる。

(1) Z^1 および Z^2 のいずれか一方のみが窒素原子である化合物。

(2) Z^1 が窒素原子であり、 Z^2 が式 $-CR^2=$ (式中、 R^2 は前記 R^2 と同意義である。

10

20

30

40

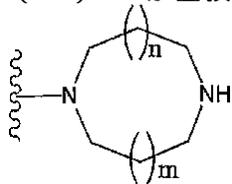
50

)で表わされる基である化合物。

(3) Z^2 が窒素原子であり、 Z^1 が式 $-CR^2 =$ (式中、 R^2 は前記 R^2 と同意義である。)

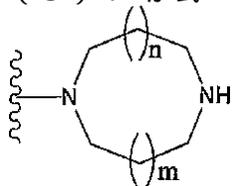
)で表わされる基である化合物。

(4) T^1 が置換基を有していてもよい式



(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である化合物。

(5) T^1 が式



(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である化合物。

(6) T^1 がピペラジン-1-イル基または3-アミノピペリジン-1-イル基である化合物。

(7) T^1 がピペラジン-1-イル基である化合物。

(8) X が式 $-X^1 - X^2$ (式中、 X^1 は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； X^2 は置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である化合物。

(9) X が式 $-X^{11} - X^{12}$ (式中、 X^{11} は単結合またはメチレン基を意味する； X^{12} は C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である化合物。

(10) 前記式 $-X^{11} - X^{12}$ で表される X において、置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を2位に有していてもよいフェニル基である化合物。

(11) X が3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である化合物。

(12) X が2-ブチン-1-イル基である化合物。

(13) R^1 が水素原子または式 $-A^{10} - A^{11} - A^{12}$ で表わされる基である化合物。該式中、 A^{10} は、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；

A^{11} は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；

A^{12} は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

10

20

30

40

50

< 置換基 C 群 >

置換基 C 群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 - $NR^{C1} - R^{C2}$ (式中、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 - $CO - R^{C3} - R^{C4}$ および式 - $CH_2 - CO - R^{C3} - R^{C4}$ (式中、 R^{C3} は単結合、酸素原子または式 - NR^{C5} - を意味し、 R^{C4} および R^{C5} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

(14) R^1 が、水素原子、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または下記置換基 C 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基である化合物。 10

< 置換基 C 群 >

置換基 C 群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 - $NR^{C1} - R^{C2}$ (式中、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 - $CO - R^{C3} - R^{C4}$ および式 - $CH_2 - CO - R^{C3} - R^{C4}$ (式中、 R^{C3} は単結合、酸素原子または式 - NR^{C5} - を意味し、 R^{C4} および R^{C5} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

(15) R^1 を表す式 - $A^{10} - A^{11} - A^{12}$ で表される基において、前記置換基 C 群が、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である化合物。 20

(16) R^1 が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2 - メトキシエチル基または 4 - メトキシカルボニル - ピリジン - 2 - イル基である化合物。

(17) R^1 が、メチル基または 2 - シアノベンジル基である化合物。

(18) R^2 が、水素原子、シアノ基、または式 - $A^{21} - A^{22}$ で表わされる基である化合物。

該式中、 A^{21} が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 - $O - CO -$ 、式 - $CO - O -$ 、式 - $NR^{A2} -$ 、式 - $CO - NR^{A2} -$ または式 - $NR^{A2} - CO -$ を意味する； A^{22} および R^{A2} は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、4 ~ 8 員ヘテロ環式基、5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。ただし、 A^{22} および R^{A2} はそれぞれ独立して下記置換基 D 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有していてもよい。 30

< 置換基 D 群 >

置換基 D 群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 - $NR^{D1} - R^{D2}$ (式中、 R^{D1} および R^{D2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 - $CO - R^{D3}$ (式中、 R^{D3} は 4 ~ 8 員ヘテロ環式基を意味する。) で表わされる基および式 - $CO - R^{D4} - R^{D5}$ (式中、 R^{D4} は単結合、酸素原子または式 - $NR^{D6} -$ を意味し、 R^{D5} および R^{D6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。 40

(19) R^2 が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキル基、式 - $CONR^{D7}R^{D8}$ (式中、 R^{D7} および R^{D8} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基または式 - $A^{23} - A^{24}$ (式中、 A^{23} が、酸素原子、硫黄原子または式 - $NR^{A3} -$ を意味する； A^{24} および R^{A3} は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル 50

基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基を意味する。

) で表わされる基である化合物。

< 置換基 D 1 群 >

置換基 D 1 群は、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキル基、式 - CONR^{D7}R^{D8} (式中、R^{D7}およびR^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン - 1 - イルカルボニル基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群を意味する。

(20) R²が、水素原子、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基または式 - A²⁵ - A²⁶ (式中、A²⁵が、酸素原子、硫黄原子または式 - NR^{A4} - を意味する; A²⁶およびR^{A4}は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有しているC₁₋₆アルキル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有しているC₃₋₈シクロアルキル基または下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有しているフェニル基) で表わされる基である化合物。

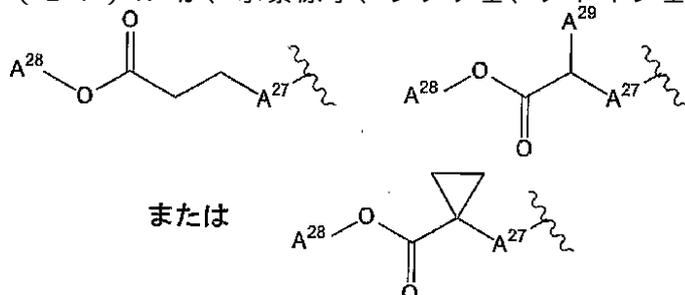
10

< 置換基 D 1 群 >

置換基 D 1 群は、カルボキシ基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキル基、式 - CONR^{D7}R^{D8} (式中、R^{D7}およびR^{D8}はそれぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン - 1 - イルカルボニル基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群を意味する。

20

(21) R²が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式



(式中、A²⁷は酸素原子、硫黄原子または - NH - を意味する; A²⁸およびA²⁹はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。) で表わされる基である化合物。

30

(22) R²が水素原子、シアノ基または 2 - カルバモイルフェニルオキシ基である化合物。

このうち、Z¹およびZ²に関しては、(1) ~ (3)の順で、(3)がより好ましい。T¹に関しては、(4) ~ (7)の順で、(7)がより好ましい。Xに関しては、(8) ~ (12)の順で、(12)がより好ましい。R¹に関しては(13) ~ (17)の順で、(17)がより好ましい。R²に関しては(18) ~ (22)の順で、(22)がより好ましい。

さらに、前記一般式(I)で表される化合物において、(1) ~ (3)、(4) ~ (7)、(8) ~ (12)、(13) ~ (17)、(18) ~ (22)からなる群から 2 ~ 5 の態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物を挙げることができる。

40

より具体的な組み合わせとして、好ましくは、たとえば下記の組み合わせの化合物を挙げることができる。

(i) 前記一般式(I)で表される化合物において、Z¹およびZ²、T¹、X、R¹、R²が、それぞれ、前記(1)、(4)、(8)、(13)、(18)である化合物。

(ii) 前記一般式(I)で表される化合物において、Z¹およびZ²、T¹、X、R¹、R²が、それぞれ、前記(2)、(6)、(11)、(16)、(19)である化合物。

(iii) 前記一般式(I)で表される化合物において、Z¹およびZ²、T¹、X、R¹、R²が、それぞれ、前記(2)、(6)、(11)、(16)、(20)である化合物。

50

(iv) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(11)、(16)、(21) である化合物。

(v) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(11)、(16)、(22) である化合物。

(vi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(19) である化合物。

(vii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(20) である化合物。

(viii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(21) である化合物。

10

(ix) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(22) である化合物。

(x) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(19) である化合物。

(xi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(20) である化合物。

(xii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(21) である化合物。

(xiii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(22) である化合物。

20

(xiv) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(19) である化合物。

(xv) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(20) である化合物。

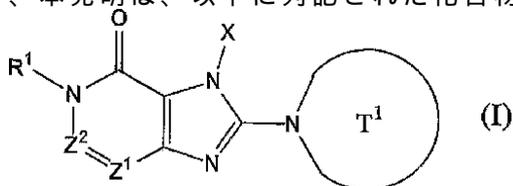
(xvi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(21) である化合物。

(xvii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 Z^1 および Z^2 、 T^1 、 X 、 R^1 、 R^2 が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(22) である化合物。

これらのうち、(ii) ~ (ix) については、(ii) ~ (ix) の順でより好ましい。また、(x) ~ (xvii) については、(x) ~ (xvii) の順でより好ましい。

30

以下、一般式 (I) で表される具体的な化合物について、下記表に挙げる事ができるが、本発明は、以下に列記された化合物に限定されるものではない。



表中の略号は下記を意味する。

P1: ピペラジン - 1 - イル基、P2: 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル基、2Btyn: 2 - プチン - 1 - イル基、3Me2Bten: 3 - メチル - 2 - プテン - 1 - イル基、Me: メチル基、Et: エチル基、2-CNBen: 2 - シアノベンジル基、6F2CNBen: 6 - フルオロ - 2 - シアノベンジル基、Phenethyl: 2 - フェニルエチル基、2Ph20xEt: 2 - フェニル - 2 - オキソエチル基、-CR2 = : -CR2 =

40

	Z ¹	Z ²	T ¹	X	R ¹	R ²	
1	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-H	
2	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-CN	
3	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-OMe	
4	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et	
5	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
6	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et	10
7	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-S-CH ₂ -CO ₂ Me	
8	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
9	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-H	
10	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN	
11	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe	
12	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et	
13	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	20
14	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et	
15	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-S-CH ₂ -CO ₂ Me	
16	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
17	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H	
18	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN	
19	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe	
20	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et	30
21	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
22	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et	
23	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-S-CH ₂ -CO ₂ Me	

24	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
25	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-H	
26	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN	
27	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-OMe	
28	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et	
29	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
30	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et	10
31	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-S-CH ₂ -CO ₂ Me	
32	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
33	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2O _x Et	-H	
34	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2O _x Et	-CN	
35	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2O _x Et	-OMe	
36	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2O _x Et	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et	
37	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2O _x Et	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	20
38	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2O _x Et	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et	
39	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2O _x Et	-S-CH ₂ -CO ₂ Me	
40	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2O _x Et	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
41	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-H	
42	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-CN	
43	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-OMe	
44	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et	30
45	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
46	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et	
47	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-S-CH ₂ -CO ₂ Me	
48	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
49	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H	

50	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN	
51	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe	
52	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et	
53	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
54	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et	
55	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-S-CH ₂ -CO ₂ Me	
56	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	10
57	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H	
58	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN	
59	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe	
60	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et	
61	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
62	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et	
63	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-S-CH ₂ -CO ₂ Me	20
64	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
65	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-H	
66	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN	
67	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-OMe	
68	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et	
69	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
70	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et	30
71	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-S-CH ₂ -CO ₂ Me	
72	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
73	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H	
74	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN	
75	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe	

76	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-C ₂ H ₄ -1-CO ₂ Et	
77	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
78	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-cC ₃ H ₄ -1-CO ₂ Et	
79	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH ₂ -CO ₂ Me	
80	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
81	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	-H	
82	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	-CN	10
83	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	-OMe	
84	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	-CONH ₂	
85	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
86	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH ₃	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
87	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-H	
88	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN	
89	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe	20
90	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CONH ₂	
91	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
92	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
93	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H	
94	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN	
95	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe	
96	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CONH ₂	30
97	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
98	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
99	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-H	
100	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN	
101	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-OMe	

102	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-CONH ₂	
103	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
104	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
105	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H	
106	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN	
107	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe	
108	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CONH ₂	10
109	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
110	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
111	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-H	
112	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-CN	
113	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-OMe	
114	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-CONH ₂	
115	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	20
116	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH ₃	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
117	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-H	
118	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN	
119	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe	
120	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CONH ₂	
121	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
122	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	30
123	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H	
124	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN	
125	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe	
126	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CONH ₂	
127	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	

128	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	カルハ ^o モイルフェニルオキシ基	
129	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-H	
130	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN	
131	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-OMe	
132	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-CONH ₂	
133	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
134	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	カルハ ^o モイルフェニルオキシ基	10
135	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2O _x Et	-H	
136	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2O _x Et	-CN	
137	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2O _x Et	-OMe	
138	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2O _x Et	-CONH ₂	
139	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2O _x Et	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
140	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2O _x Et	カルハ ^o モイルフェニルオキシ基	
141	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-H	20
142	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-CN	
143	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-OMe	
144	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-CONH ₂	
145	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
146	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH ₃	カルハ ^o モイルフェニルオキシ基	
147	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H	
148	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN	30
149	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-OMe	
150	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CONH ₂	
151	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
152	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	カルハ ^o モイルフェニルオキシ基	
153	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H	

154	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN	
155	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-OMe	
156	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CONH ₂	
157	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
158	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
159	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-H	
160	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CN	10
161	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-OMe	
162	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CONH ₂	
163	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
164	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
165	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H	
166	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN	
167	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-OMe	20
168	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CONH ₂	
169	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-O-CH ₂ -CO ₂ Et	
170	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	カルバ ^o モイルフェニルオキシ基	
171	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-H	
172	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-CN	
173	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH ₃	-CO ₂ Me	
174	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-H	30
175	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN	
176	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CO ₂ Me	
177	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H	
178	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN	
179	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CO ₂ Me	

180	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-H	
181	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN	
182	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CO ₂ Me	
183	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H	
184	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN	
185	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CO ₂ Me	
186	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH ₃	-H	10
187	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH ₃	-CN	
188	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH ₃	-CO ₂ Me	
189	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-H	
190	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CN	
191	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CO ₂ Me	
192	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-H	
193	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN	20
194	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CO ₂ Me	
195	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-H	
196	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-CN	
197	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-CO ₂ Me	
198	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H	
199	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN	
200	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CO ₂ Me	30
201	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-H	
202	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-CN	
203	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH ₃	-CO ₂ Me	
204	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H	
205	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN	

206	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CO ₂ Me	
207	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H	
208	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN	
209	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CO ₂ Me	
210	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-H	
211	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN	
212	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CO ₂ Me	10
213	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H	
214	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN	
215	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CO ₂ Me	
216	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-H	
217	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-CN	
218	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH ₃	-CO ₂ Me	
219	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H	20
220	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN	
221	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CO ₂ Me	
222	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H	
223	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN	
224	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CO ₂ Me	
225	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-H	
226	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CN	30
227	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CO ₂ Me	
228	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H	
229	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN	
230	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CO ₂ Me	

これらの例示化合物のうち、好ましくは、上記例示化合物番号 1、2、4、6、7、8、10、13、16、41、42、44、50、53、81、85、86、87、111、141、183 の化合物が挙げられ、さらに好ましくは例示化合物番号 2、4、8、10、81、87、111 の化合物が挙げられる。

[一般合成方法]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。以下、製造方法における各記号の意味について説明する。R³¹ ~ R⁴²、n、m、R¹、R²、X、A⁰、A¹、A²、R^A および T¹ は、前記定義と同意義を意味する。

U¹ および U³ はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンсульフォニルオキシ基、p-トルエンсульフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。

R^{p1}、R^{p2} および R^{p3} は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などの -NH の保護基を示す。

R^{p4} は t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基を示す。

R^P はN, N - ジメチルスルファモイル、トリチル、ベンジル、t - ブトキシカルボニル基のNH保護基を示す。

U^2 および U^4 は、それぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、p - トルエンスルフォニルオキシ基、式 - B(OH)₂、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボラン - 2 - イル基、式 - Sn(R^Z)₃ (式中、R^ZはC₁₋₆アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。

R^{X2} は、式 - O - A²で表わされる基、式 - S - A²で表わされる基、式 - N(R^A)A²で表わされる基、置換基を有していても良い4 ~ 8ヘテロ環式基 (例えば1 - ピロリジニル基、1 - モルフォリニル基、1 - ピペラジニル基または1 - ピペリジニル基など) などを意味する。

10

R^{X3} は、シアノ基、置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していても良いC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していても良いC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していても良いC₆₋₁₀アリール基などの式 - A⁰ - A¹ - A²で表わされる基を意味する。

A^{2COOR}はエステル基を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5 ~ 10員ヘテロアリール基、4 ~ 8員ヘテロ環式基、5 ~ 10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

A^{2COOH}はカルボン酸を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5 ~ 10員ヘテロアリール基、4 ~ 8員ヘテロ環式基、5 ~ 10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

20

A^{2NO2}はニトロ基を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5 ~ 10員ヘテロアリール基、4 ~ 8員ヘテロ環式基、5 ~ 10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

A^{2NH2}はアミノ基を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5 ~ 10員ヘテロアリール基、4 ~ 8員ヘテロ環式基、5 ~ 10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

30

A^{2CN}はニトリル基を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5 ~ 10員ヘテロアリール基、4 ~ 8員ヘテロ環式基、5 ~ 10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

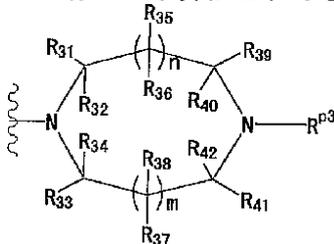
A^{CONH2}はカルボン酸アミド基を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5 ~ 10員ヘテロアリール基、4 ~ 8員ヘテロ環式基、5 ~ 10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基を意味する。

Mは、- MgCl、- MgBr、- Sn(R^Z)₃ (式中、R^Zは前記定義と同意義を意味する。) などを意味する。

40

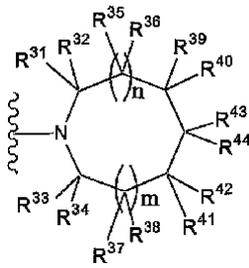
「室温」とは、20 ~ 30 程度の温度を意味する。

T^{1a}はT¹で表わされる基と同意義、または式

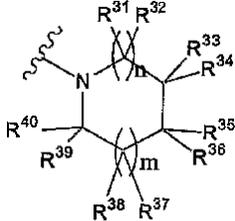


で表わされる基、式

50



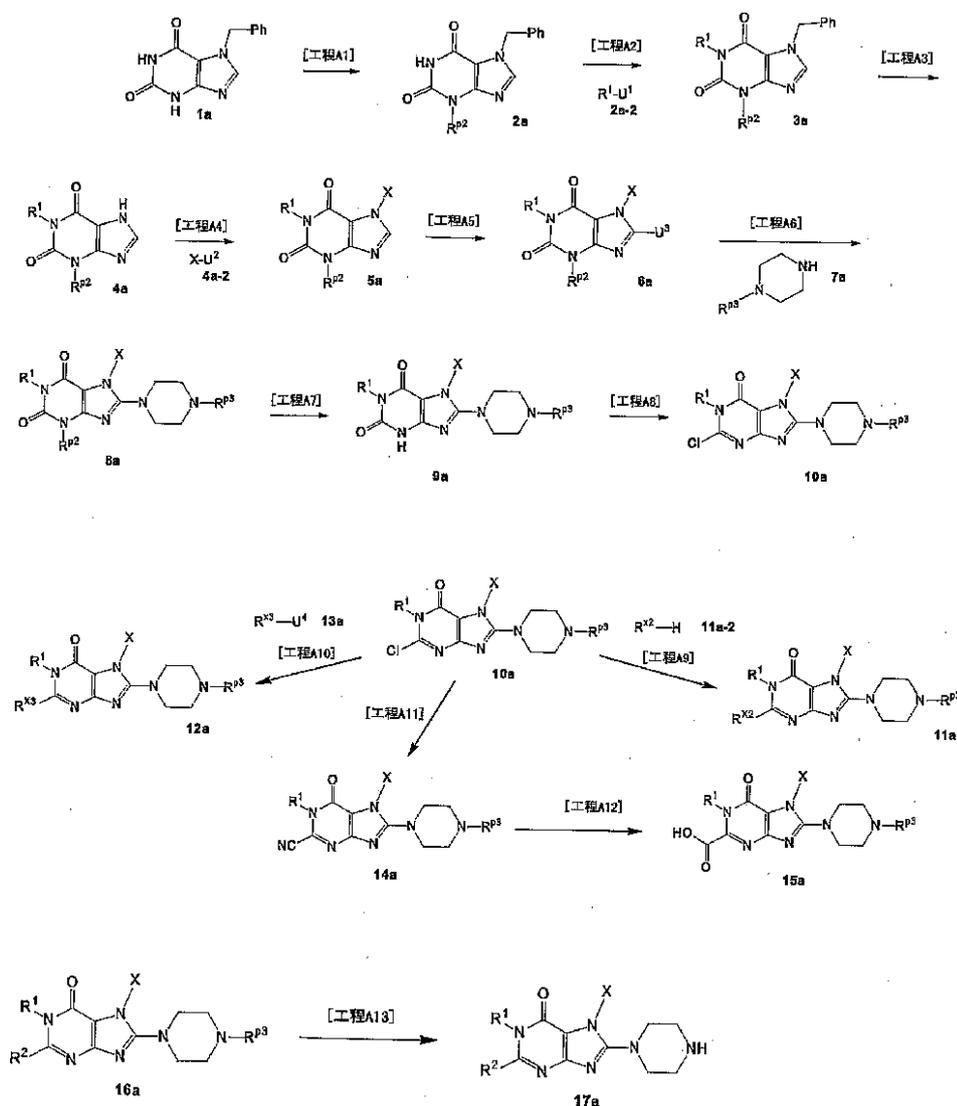
(式中 $R^{31} \sim R^{44}$ は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{44}$ のうちいずれか 1 つは式 $-NH-R^{p3}$ を意味する。) で表わされる基または式



(式中 $R^{31} \sim R^{40}$ は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{40}$ のうちいずれか 1 つは式 $-NH-R^{p3}$ を意味する。) で表わされる基を意味する。

下記の反応工程式で示す反応例においては、特に記載がない限り、用いる試薬、触媒等の使用量(当量、質量%、重量比)は、反応工程式中の主化合物に対する割合を示す。主化合物とは、反応工程式中の化学構造式において、本発明の化合物の基本骨格を有する化合物である。

製造方法 A



10

20

30

40

50

[工程 A 1]

化合物 (1 a) [CAS No . 5 6 1 6 0 - 6 4 - 6] に、 - NH - の保護試薬を反応させ、化合物 (2 a) を得る工程である。反応条件は、用いる - NH - の保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

- NH - の保護試薬としては、一般的に - NH - の保護基の導入に用いられる試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。保護試薬は 1 ~ 2 当量の量を用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトニトリル、N , N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、1 , 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを用いて反応を行うことができ、好ましくは N , N - ジメチルホルムアミドを用いることができる。

反応は、塩基存在下で行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくは、水素化ナトリウムを用いることができる。この場合、塩基は 1 ~ 5 当量用いることが好ましい。反応温度は、0 から 1 5 0 で反応を行うことができるが、好ましくは室温で行うことができる。

[工程 A 2]

化合物 (2 a) と化合物 (2 a - 2) を反応させ、化合物 (3 a) を得る工程である。化合物 (2 a - 2) としては、アルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1 - ブロモ - 2 - ブチン等のアル

キニルハライドなどをあげることができる。求電子試薬は、1～2当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、トルエンなどをあげることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基は1～2当量用いることが好ましい。反応温度は、0 から 150 で反応を行うことができる。

[工程 A 3]

化合物(3a)の7位のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、具体的には例えば、水素雰囲気下、金属触媒存在下、接触還元反応にて、化合物(3a)から化合物(4a)を得ることができる。

反応溶媒としては、具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、トルエンなどをあげることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケルなどをあげることができる。金属触媒は0.5～50質量%用いることが好ましい。水素気圧は1～5気圧であることが好ましく、反応温度は、0 から 150 で反応を行うことができる。

[工程 A 4]

化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得る工程である。

化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-プロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-プロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。このようなハロゲン化合物は、1～2当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、トルエンなどを用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基を1～4当量用いることが好ましい。反応温度は0 から 150 の温度で反応を行うことができる。

銅触媒および塩基存在下、化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得ることもできる。この場合、銅触媒を0.1～2当量、塩基を1～10当量用いることが好ましい。

化合物(4a-2)としては、Xが置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリアル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリアル基であり、U²が、-B(OH)₂などある、アリアルボロン酸または、ヘテロアリアルボロン酸など用いて反応を行うことができる。この場合、化合物(4a-2)を1～3当量用いることが好ましい。

この場合、反応溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジ

10

20

30

40

50

メチルアミノピリジン等を用いることができる。銅触媒としては、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、よう化銅(II)等を用いることができる。反応温度は0 から150 の温度で反応を行うことができる。

[工程A5]

化合物(5a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(6a)を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロこはく酸イミド、N-ブromoこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミド等をあげることができる。このようなハロゲン化剤は1~4当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサソ、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応温度は0 から150 の温度で反応を行うことができる。

10

[工程A6]

化合物(6a)に化合物(7a)を反応させて、化合物(8a)を得る工程である。この場合、化合物(7a)は1~4当量用いることが好ましい。

反応は、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサソ、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で行うことができる。塩基存在下あるいは非存在下、反応温度は0 から200 の温度で反応を行うことができる。塩基は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセンなどを用いることができる。この場合、塩基は1~4当量用いることが好ましい。

20

[工程A7]

化合物(8a)の3位の-NH-の保護基を脱保護により、化合物(9a)を得る工程である。反応条件は、脱離させる-NH-の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。

例えばR^{p2}がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン等の塩基を0 から150 の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、塩基は0.1~2当量用いることが好ましい。また、R^{p2}がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサソ、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等のフルオリド試薬を0 から150 の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、フルオリド試薬は1~5当量用いることが好ましい。

30

[工程A8]

化合物(9a)をクロル化して、化合物(10a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0 から150 の温度で反応を行うことができる。この場合、ハロゲン化剤は重量比で10~200倍の量を用いることが好ましい。

なお、R^{p3}がt-プトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

40

保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-プトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサソ、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ-t-プチル等の-NH-の保護試薬を0 から150 の温度で作用させて得られる。

[工程A9]

化合物(10a)に化合物(11a-2)を反応させ、化合物(11a)を得る工程であ

50

る。

化合物(11a-2)としては、 A^2-OH で表わされるアルコール化合物またはフェノール化合物、 $A^2(R^A)NH$ 等で表わされるアミン化合物、 A^2-SH で表わされるチオール化合物をあげることができる。この場合、化合物(11a-2)は1~10倍当量または重量比で5~100倍用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。この場合、塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応温度は0 から150 の温度で反応を行うことができる。

[工程A10]

化合物(10a)と化合物(13a)を、金属触媒存在下反応させ、化合物(12a)を得る工程である。この場合、化合物(13a)は1~50当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

金属触媒としては、パラジウム触媒または銅触媒をあげることができる。パラジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等を用いることができ、銅触媒としては、ヨウ化銅等を用いることができる。金属触媒は0.01~2当量用いることが好ましい。

反応は、有機リン系リガンド存在下で行うこともできるが、有機リン系リガンド存在下で反応を行う場合、有機リン系リガンドとしては、オルトトリルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を用いることができる。この場合、有機系リガンドは金属触媒に対して1~5当量用いることが好ましい。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。反応温度は0 から150 で、反応を行うことができる。

[工程A11]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。シアノ化試薬化合物は1~20当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。反応温度は0 から150 の温度で反応を行うことができる。

[工程A12]

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程である。反応条件としては、特に制限されるものではないが、シアノ基を加水分解してカルバモイル基に変換する反応に一般的に用いられている条件下で行うことができる。

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒等を用いることができる。

10

20

30

40

50

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、アンモニア水等の塩基の水溶液を用いることができる。反応において過酸化水素水（好ましくは30%過酸化水素水）を加えて行うことができる。

反応温度は、0 から150 の温度で作用させて反応を行うことができる。

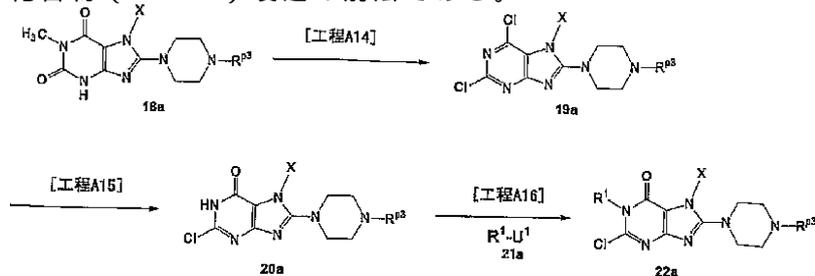
[工程A13]

化合物(16a)の R^{p3} を脱保護して、化合物(17a)を得る工程である。化合物(16a)として、化合物(11a)、(12a)、(14a)、(15a)などを用いることができる。

R^{p3} の脱保護反応の条件については、-NH-の保護基の脱離反応として、一般的に用いられている保護基を脱離させる反応条件下で行うことができる。

例えば R^{p3} がt-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等の酸存在下で反応を行うことができる。

化合物(10a)製造の別法である。



[工程A14]

化合物(18a)をクロル化して、化合物(19a)を得る工程である。反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0 から150 の温度で反応を行うことができる。クロル化剤は重量比で10~200倍用いることが好ましい。

なお、 R^{p3} がt-ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ-t-ブチル等の-NH-の保護試薬を0 から150 の温度で作用させて得られる。

[工程A15]

化合物(19a)を部分加水分解して化合物(20a)を得る工程である。反応は、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下で行う。塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。反応温度は0 から100 で反応を行うことができる。

[工程A16]

化合物(20a)と化合物(21a)を反応させ、化合物(22a)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

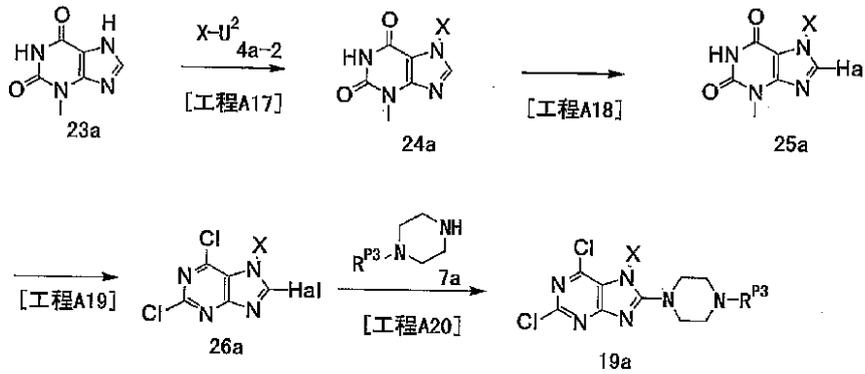
化合物(19a)製造の別法である。

10

20

30

40



[工程 A 1 7]

化合物 (2 3 a) [C A S N o . 1 0 7 6 - 2 2 - 8] と化合物 (4 a - 2) を置換反応させることにより、化合物 (2 4 a) を得る工程である。

製造方法 A の [工程 A 4] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 A 1 8]

化合物 (2 4 a) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (2 5 a) を得る工程である。

製造方法 A の [工程 A 5] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 A 1 9]

化合物 (2 5 a) をクロル化して、化合物 (2 6 a) を得る工程である。

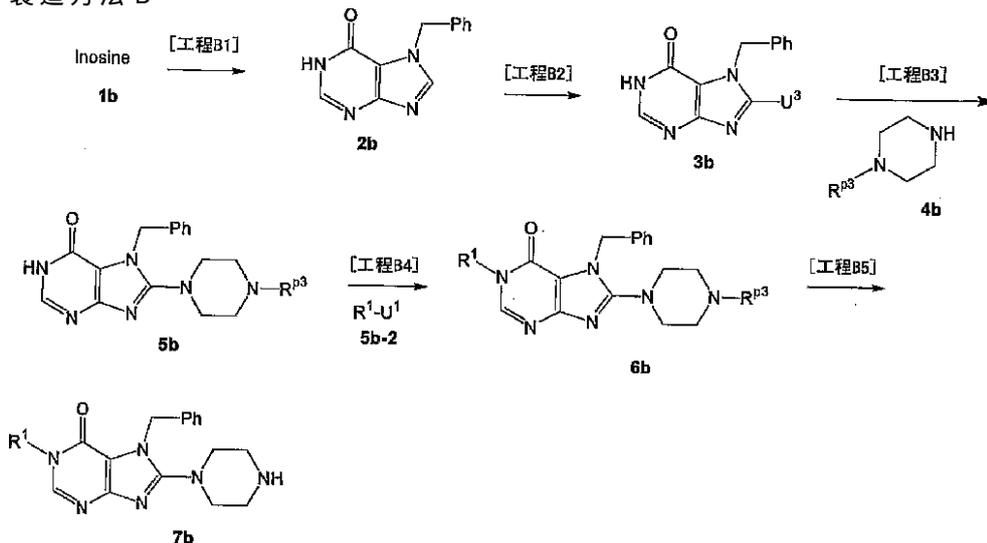
反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物 (2 5 a) およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で 0 から 1 5 0 の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、アセトニトリル、ジクロロエタン等を用いることができる。

[工程 A 2 0]

化合物 (2 6 a) と化合物 (7 a) を反応させて化合物 (1 9 a) を得る工程である

製造方法 A の [工程 A 6] と同様の反応条件で反応を行うことができる。

製造方法 B



[工程 B 1]

化合物 (1 b) をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物 (2 b) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルプロミドを 0 から 1 5 0 の温度で作用させ、その後、3 ~ 1 0 当量の塩酸を加えて、0 から 1 5 0 の温度で作用させ、糖鎖部分を切断して得られる。ベンジルプロミドは 1 ~ 3 当量用いることが好ましい。

[工程 B 2]

化合物 (2 b) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 b) を得る工程である。ハロゲン化の反応条件としては、製造方法 A の「工程 A 5」と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 B 3]

化合物 (3 b) に化合物 (4 b) を反応させ、化合物 (5 b) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 6] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 B 4]

化合物 (5 b) と化合物 (5 b - 2) を反応させ、化合物 (6 b) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

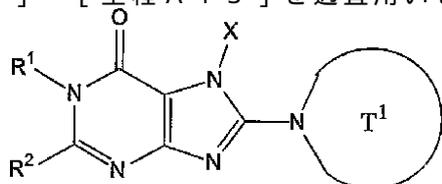
10

[工程 B 5]

化合物 (6 b) の R^{P3} を脱保護して、化合物 (7 b) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 13] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 B - 2

上記製造方法 A の [工程 A 6] において、化合物 (7 a) のかわりに、 $H - T^{1a}$ で表わされる化合物 (8 b) を、[工程 A 6] と同様の条件下で反応させ、さらに上記 [工程 A 7] ~ [工程 A 13] を適宜用いることにより、式

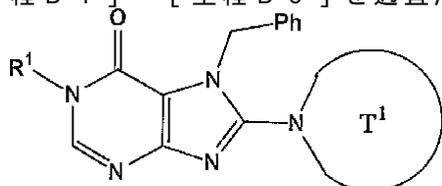


20

9b

で表わされる化合物 (9 b) を得ることができる。

また、上記製造方法 B の [工程 B 3] において、化合物 (3 b) のかわりに、 $H - T^{1a}$ で表わされる化合物 (8 b) を、[工程 B 3] と同様の条件下で反応させ、さらに上記 [工程 B 4] ~ [工程 B 6] を適宜用いることにより、式

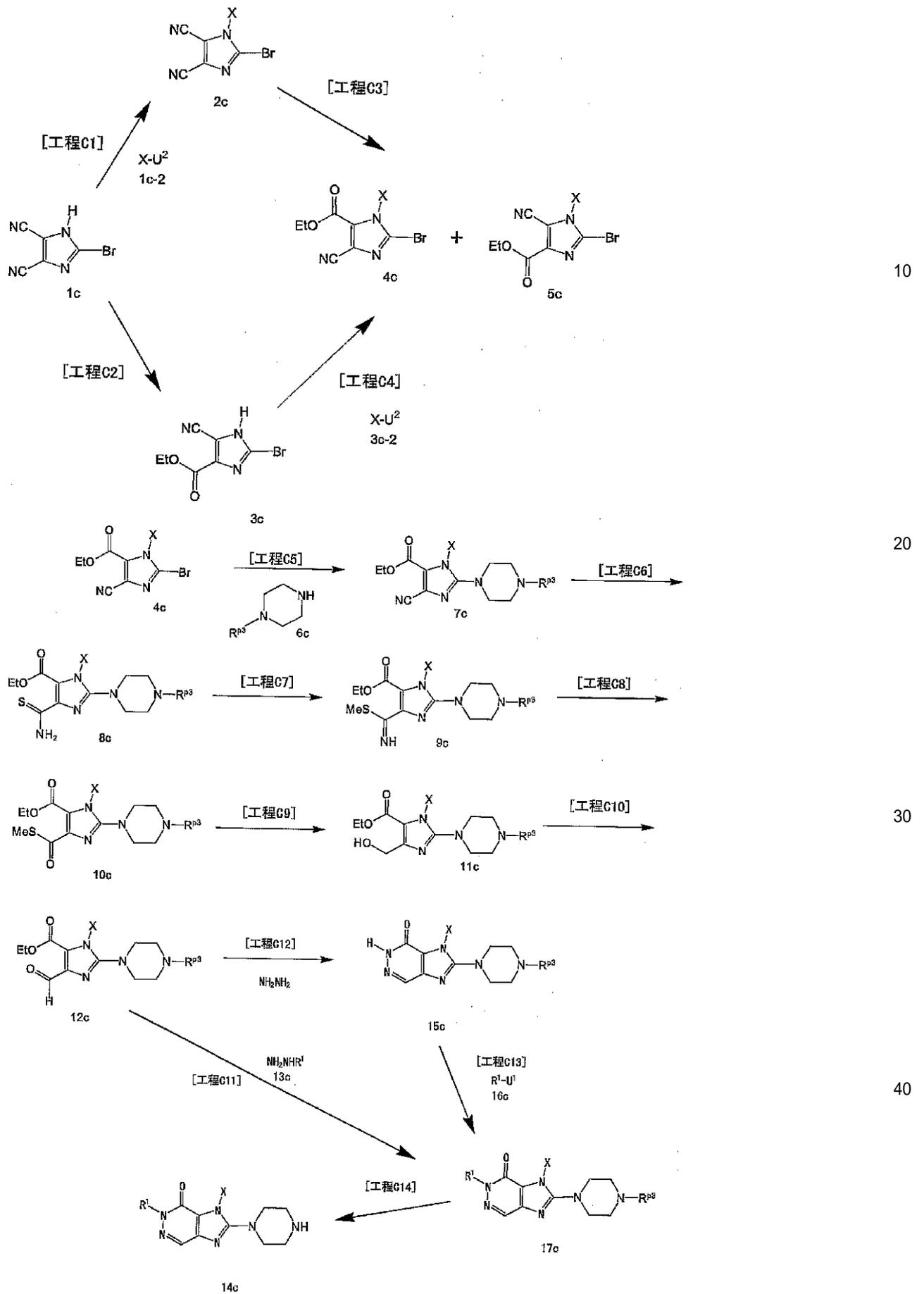


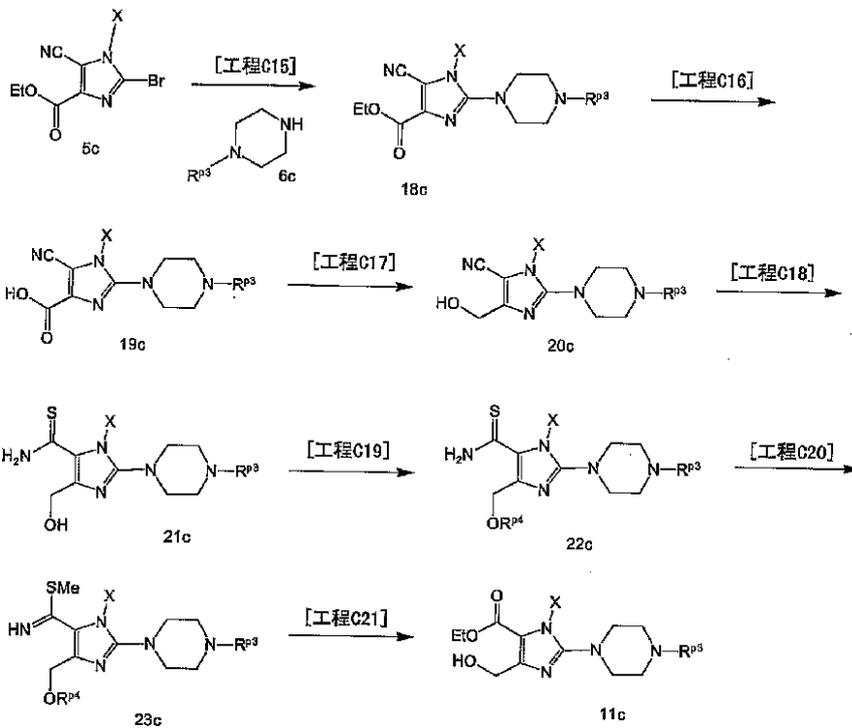
30

10b

で表わされる化合物 (10 b) を得ることができる。化合物 (8 b) として好ましくは、ピペリジン - 3 - イルカルパミン酸 t - ブチルエステルなどをあげることができる。

製造方法 C





10

[工程 C 1]

化合物 (1 c) と化合物 (1 c - 2) を反応させ、化合物 (2 c) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 4] と同様の条件で反応を行うことができる。

20

[工程 C 2]

化合物 (1 c) にエタノールを作用させ、化合物 (3 c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、化合物 (2 c) のエタノール溶液中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流下で反応を行い、化合物 (3 c) を得ることができる。この場合、酸は 1 ~ 2 当量用いることが好ましい。

[工程 C 3]

化合物 (2 c) にエタノールを反応させ、化合物 (4 c) および (5 c) を得る工程である。製造方法 C の [工程 C 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

30

[工程 C 4]

化合物 (3 c) と化合物 (3 c - 2) を反応させ、化合物 (4 c) および (5 c) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 4] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 C 5]

化合物 (4 c) に化合物 (6 c) を反応させ、化合物 (7 c) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 6] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 C 6]

化合物 (7 c) のチオアミド化反応により、化合物 (8 c) を得る工程である。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。チオアミド化反応を行うチオアミド化試薬としては硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、硫化水素等を用いることができる。チオアミド化試薬は 2 ~ 10 当量用いることが好ましい。チオアミド化反応を行う試薬として硫化水素を用いる場合、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行う。反応温度は 0 から 150 で反応を行うことができる。

40

[工程 C 7]

化合物 (8 c) のメチル化試薬を反応させ、化合物 (9 c) を得る工程である。メチル化試薬としては、テトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜燐酸トリメチルなどを用いることができる。メチル化試薬は 1.0 ~ 1.5 当量用いることが好ましい。

50

メチル試薬としてテトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウムを用いる場合、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、0 から50 の温度で反応を行い、化合物(9c)を得ることができる。

メチル試薬として硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜リン酸トリメチルを用いる場合、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下反応を行い、化合物(9c)を得ることができる。この場合、塩基は1.0 ~ 1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトン、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができ、反応温度は0 から100 で反応を行うことができる。

[工程C8]

化合物(9c)を加水分解することにより、化合物(10c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p - トルエンスルホン酸等の酸の存在下、0 から80 の温度で、反応を行うことができる。この場合、酸は5 ~ 50当量用いることが好ましい。

なお、R^{p3}がt - ブトキシカルボニル基など、上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。保護基導入反応の条件としては特に制限されるものではないが、t - ブトキシカルボニル基の場合は、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4 - アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0 から80 の温度で、二炭酸 - t - ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。この場合、塩基は2 ~ 3当量用いることが好ましい。

[工程C9]

化合物(10c)に還元剤と反応させ、化合物(11c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、ベンゼン、エタノール、2 - プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、0 から50 の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、2 - メチル - 2 - プロパノールの溶媒、もしくは水 - テトラヒドロフランの混合溶媒中、0 から50 の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させるか、または、メタノール、エタノール、2 - メチル - 2 - プロパノール等の溶媒中、0 から50 の温度で、1 ~ 5当量の酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。還元剤は2 ~ 3当量用いることが好ましい。

[工程C10]

化合物(11c)を酸化反応に付すことにより、化合物(12c)を得る工程である。

酸化反応が、二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用いる場合、反応溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用い、20 から80 の温度で反応を行い、化合物(12c)を得ることができる。また、スワン反応など一級アルコールからアルデヒドへの酸化反応に一般的に用いられている条件で行い、化合物(12c)を得ることができる。酸化剤は5 ~ 20当量用いることが好ましい。

[工程C11]

化合物(12c)に化合物(13c)を反応させ、化合物(17c)を得る工程である。この場合、化合物(13c)は2 ~ 10当量用いることが好ましい。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1 - メチル - 2 - ピロリドン、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(12c)および(13c)を混合し、20 から150 の温度で反応を行い、化合物(17c)を得ることができる。

[工程C12]

化合物(12c)にヒドラジンを反応させ、化合物(15c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C11]と同様の条件で反応を行うことができる。ヒドラジンは2 ~ 10当量用いることが好ましい。

10

20

30

40

50

[工程 C 1 3]

化合物 (1 5 c) と化合物 (1 6 c) を置換反応させることにより、化合物 (1 7 c) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。化合物 (1 6 c) は 1 ~ 3 当量用いることが好ましい。

[工程 C 1 4]

化合物 (1 7 c) の R^{p3} を脱保護して、化合物 (1 4 c) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 C 1 5]

化合物 (5 c) に化合物 (6 c) を反応させ、化合物 (1 8 c) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 6] と同様の条件で反応を行うことができる。

10

[工程 C 1 6]

化合物 (1 8 c) の加水分解反応により、化合物 (1 9 c) を得る工程である。加水分解反応の反応条件として、特に制限されるものではないが、例えば、化合物 (1 8 c) を塩基存在下、0 から 1 0 0 の温度で反応を行い、化合物 (1 9 c) を得ることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いることができる。塩基は 1 ~ 2 当量用いることが好ましい。

[工程 C 1 7]

化合物 (1 9 c) に還元剤を反応させ、化合物 (2 0 c) を得る工程である。還元反応の反応条件としては、カルボン酸からメチルアルコールへの還元反応に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。

20

還元剤としては、ボラン - テトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド錯体等のボラン誘導体または水素化ほう素ナトリウム等を用いることができる。還元剤は 5 ~ 3 0 当量用いることが好ましい。

還元剤としてボラン誘導体を用いる場合、反応溶媒として 1 , 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用い、- 7 8 から 3 5 で反応を行い、化合物 (2 0 c) を得ることができる。

または還元剤として水素化ほう素ナトリウムを用いる場合、まず化合物 (1 9 c) とクロロギ酸イソブチル等の活性化剤と - 7 8 から 2 0 の温度で反応を行う。次いで - 7 8 から 3 5 の温度で水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させ、化合物 (2 0 c) を得ることができる。反応溶媒として 1 , 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。

30

[工程 C 1 8]

化合物 (2 0 c) のチオアミド化反応により、化合物 (2 1 c) を得る工程である。製造方法 C の [工程 C 6] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 C 1 9]

化合物 (2 1 c) を塩基存在下、シリル化剤と反応させ、化合物 (2 2 c) を得る工程である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、N , N - ジメチルホルムアミド、1 , 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。塩基としてはイミダゾール、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N , N - ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。シリル化剤としては t - ブチルジメチルクロロシラン、t - ブチルクロロジフェニルシラン等を用いることができる。塩基は 1 . 0 ~ 1 . 5 当量、シリル化剤は 1 . 0 ~ 1 . 5 当量用いることが好ましい。反応温度は 0 から 8 0 で反応を行うことができる。

40

[工程 C 2 0]

化合物 (2 2 c) のメチル化により、化合物 (2 3 c) を得る工程である。製造方法 C の [工程 C 7] と同様の条件で反応を行うことができる。

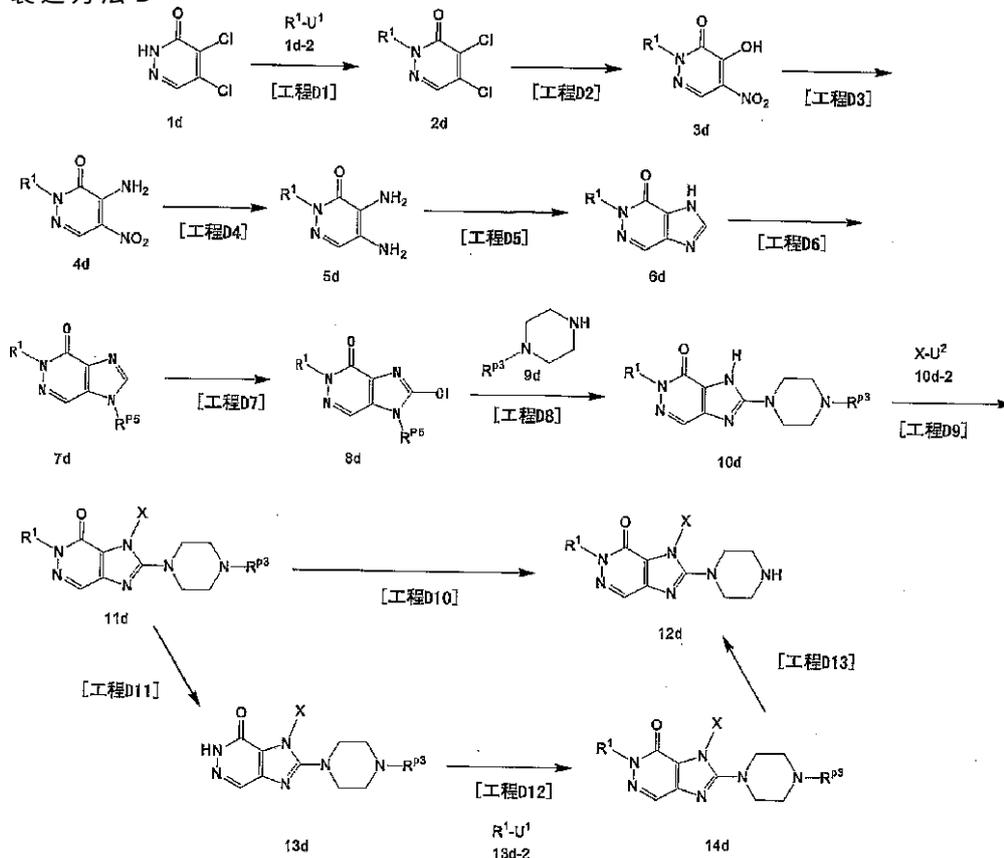
[工程 C 2 1]

50

化合物(23c)を加水分解することにより、化合物(24c)を得る工程である。加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの酸の存在下、50 から100 の温度で反応を行い、化合物(24c)を得ることができる。

こうした反応条件が -R^{P3} の脱保護を伴う場合、-NH- を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、R^{P3} が t-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0 から80 の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

製造方法D



[工程D1]

化合物(1d)と化合物(1d-2)を反応させることにより、化合物(2d)を得る工程である。

化合物(1d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、プロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。化合物(1d-2)は1~1.5当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタンなどを用いることができる。反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等を用いることができる。この場合、塩基を1~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は0 から150 で反応を行うことができる。

[工程D2]

10

20

30

40

50

化合物(2d)に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物(3d)を得る工程である。反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。亜硝酸塩として亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等を用いることができる。亜硝酸塩は3~5当量用いることが好ましい。反応温度は20 から120 で反応を行うことができる。

[工程D3]

化合物(3d)とアンモニアを反応させることにより、化合物(4d)を得る工程である。アンモニアは10~20当量用いることが好ましい。

反応条件としては、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン等の溶媒中、20 から200 の温度で、反応を行うことができる。

[工程D4]

化合物(4d)を水素雰囲気下あるいは2~3当量のヒドラジン存在下、金属触媒を用いて、接触還元を行うことにより、化合物(5d)を得る工程である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、水、またはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。金属触媒は質量比で0.5~10%の量を用いることが好ましい。反応温度は0 から150 の温度で反応を行うことができる。

[工程D5]

化合物(5d)にオルトギ酸エステルを反応させることにより、化合物(6d)を得る工程である。

反応は、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下で行う。オルトギ酸エステルとしては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルなどを用いることができる。オルトギ酸エステルは質量比で1~20倍の量、カルボン酸無水物は3~10当量用いることが好ましい。反応温度は20 から200 で行うことができる

[工程D6]

化合物(6d)の1位のNH基を保護し、化合物(7d)を得る工程である。

保護剤としてはN,N-ジメチルスルファモイルクロライド、塩化トリチル、二炭酸ジ-t-ブチル、ベンジルプロマイド等を用いることができる。保護剤は1~1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を用いることができる。塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。塩基は通常1.2当量用いることが好ましいが、保護剤が二炭酸ジ-t-ブチルの場合0.005~0.1当量の4-ジメチルアミノピリジンを用いることが好ましい。反応温度は20 から200 で反応を行うことができる。

[工程D7]

化合物(7d)のクロル化により、化合物(8d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。化合物(7d)を-100 から20 の温度で塩基を反応させ、次いでクロル化試薬を作用させ、化合物(8d)を得ることができる。またクロル化試薬の存在下で塩基を反応させ、化合物(8d)を得ることができる。反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等を用いることができる。塩基としてはn-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、マグネシウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。塩基は1~1.5当量用いることが好ましい。クロル化試薬としては、ヘキサクロロエタン、N-クロロこはく酸イミド等を用いることができる。クロル化試薬は1~3当量用いることが好ましい。

[工程D8]

10

20

30

40

50

化合物(8d)に化合物(9d)を反応させ、化合物(10d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D9]

化合物(10d)と化合物(10d-2)を置換反応させることにより、化合物(11d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D10]

化合物(11d)の R^{P3} を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D11]

化合物(11d)の5位置換の脱アルキル化反応により、化合物(13d)を得る工程である。脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、以下のように行うことができる。

R^1 がベンジルオキシメチルの場合、化合物(11d)のジクロロメタン等の溶液中、 -100 から 20 の温度で、 $3 \sim 10$ 当量の三臭化ほう素または三塩化ほう素等を反応させて、化合物(13d)を得ることができる。

こうした反応条件が R^{P3} の脱保護を伴う場合、 $-NH-$ を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 R^{P3} が t -ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、 N,N -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、 4 -アミノピリジン、トリエチルアミン、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、 0 から 80 の温度で、二炭酸ジ- t -ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

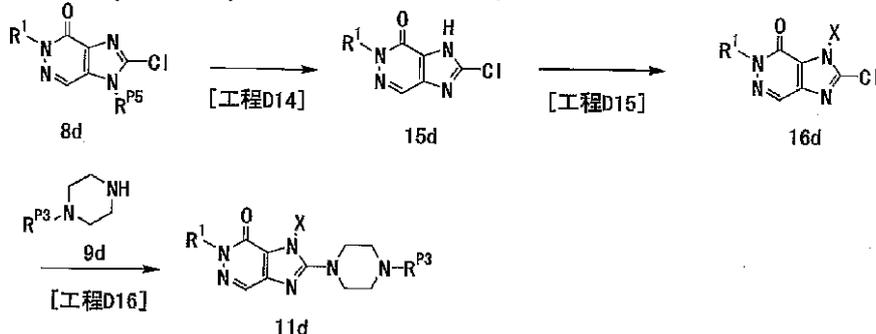
[工程D12]

化合物(13d)と化合物(13d-2)を反応させることにより、化合物(14d)を得る工程である。製造方法Dの[工程D1]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D13]

化合物(14d)の R^{P3} を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(11d)製造の別法である。



[工程D14]

化合物(8d)を脱保護して、化合物(15d)を得る工程である。

脱保護の方法は保護基に合わせて一般的に用いられている条件にて反応を行うことができる。例えば t -ブトキシカルボニル基の場合は、テトラヒドロフラン、 N,N -ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアなどの塩基を、 0 から 100 で作用させて脱保護することができる。なお前工程のクロル化の反応の後処理でこれらの溶媒、塩基を加えることによって化合物(8d)を単離することなく脱保護することもできる。

[工程D15]

化合物(15d)に X を導入して化合物(16d)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]と同様に $X-U^2$ を反応させることができる。

10

20

30

40

50

またアルコール (X-OH) を光延反応によって導入することもできる。すなわち、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルコール (X-OH) とアゾジカルボン酸ジアルキルエステル、トリフェニルホスフィンを -70 度から 50 度で反応させることにより化合物 (16d) を得ることができる。

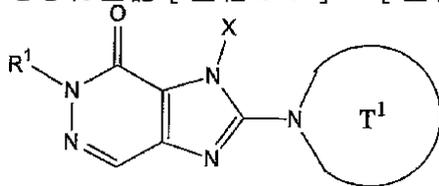
[工程 D16]

化合物 (16d) と化合物 (9d) を反応させて、化合物 (11d) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A6] と同様の条件で行うことができる。

製造方法 E

上記製造方法 C の [工程 C5] または [工程 C15] において、化合物 (6c) のかわりに、H-T^{1a} で表わされる化合物 (8b) を、[工程 C5] と同様の条件下で反応させ、さらに上記 [工程 C6] ~ [工程 C21] を適宜用いることにより、式

10

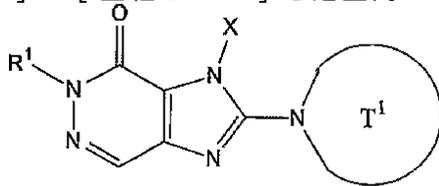


1e

で表わされる化合物 (1e) を得ることができる。

上記製造方法 D の [工程 D8] において、化合物 (9d) のかわりに、H-T^{1a} で表わされる化合物 (8b) を、[工程 D8] と同様の条件下で反応させ、さらに上記 [工程 D9] ~ [工程 D13] を適宜用いることにより、式

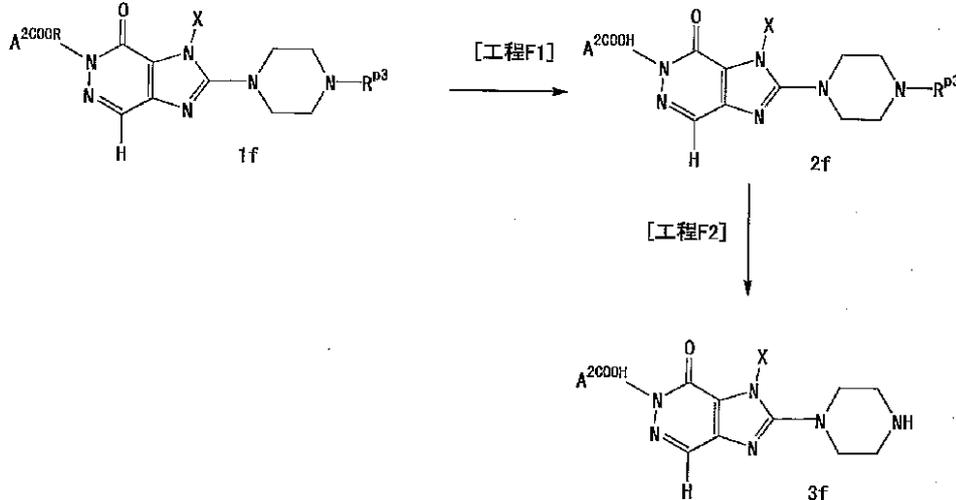
20



1e

で表わされる化合物 (1e) を得ることができる。

製造方法 F



30

40

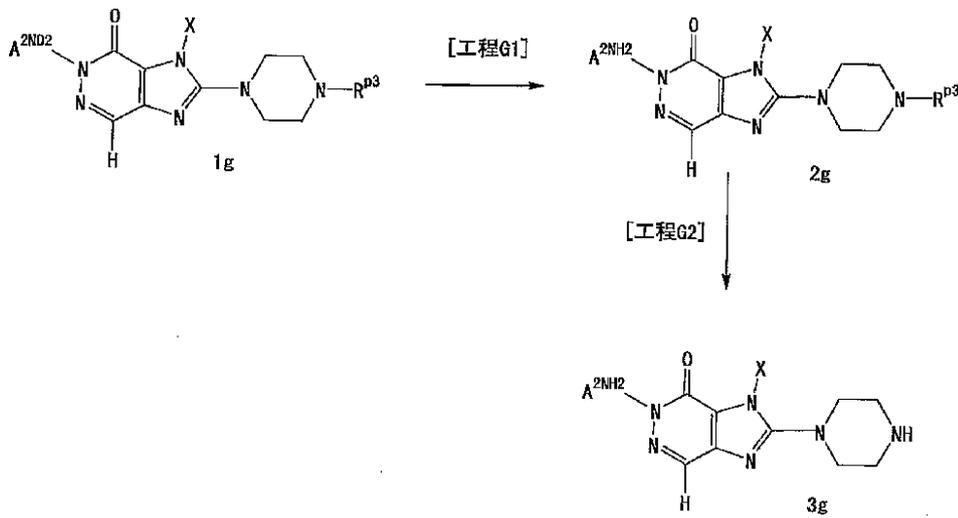
[工程 F1]

化合物 (1f) のエステル基を加水分解して、化合物 (2f) を得る工程である。製造方法 C の [工程 C16] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 F2]

化合物 (2f) の R^{p3} を脱保護して、化合物 (3f) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A13] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 G



10

[工程 G 1]

化合物 (1 g) のニトロ基を還元して、化合物 (2 g) を得る工程である。

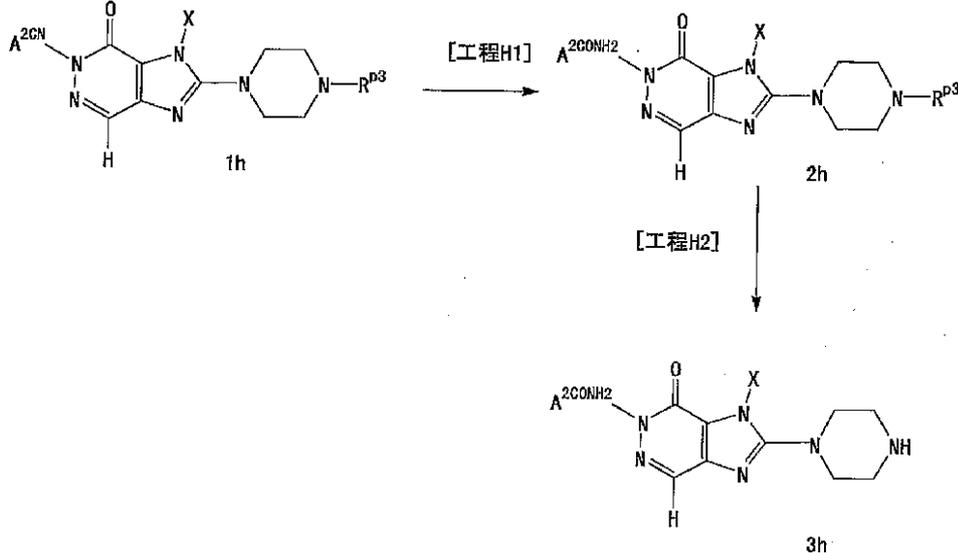
反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。還元剤としては、鉄、錫、亜鉛等を用いることができる。触媒としては塩酸、または塩化アンモニウム等のアンモニウム塩を用いることができる。反応温度は 20 から 120 で反応を行うことができる。

20

[工程 G 2]

化合物 (2 g) の R^{p3} を脱保護して、化合物 (3 g) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 H



30

[工程 H 1]

化合物 (1 h) のニトリル基を加水分解して、化合物 (2 h) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。化合物 (1 h) を - 20 から 50 の温度で塩基の存在下、過酸化水素を反応させ、化合物 (2 h) を得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、アンモニアまたはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。

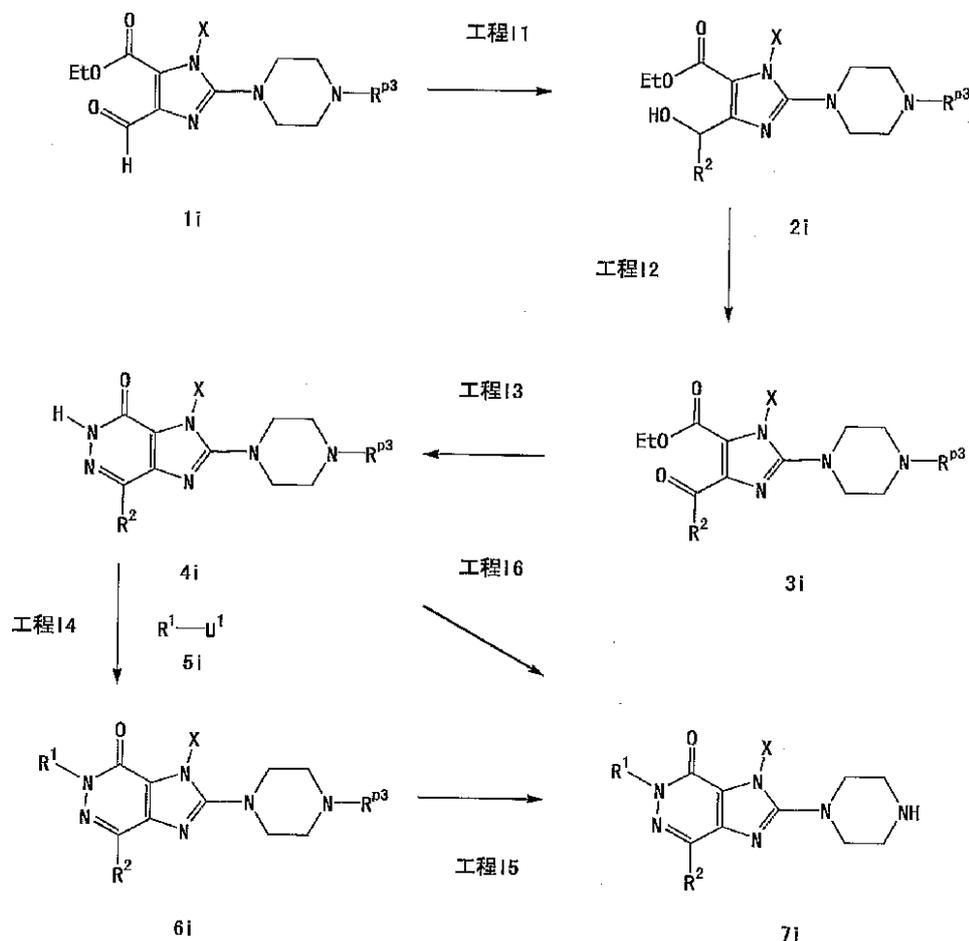
40

[工程 H 2]

化合物 (2 h) の R^{p3} を脱保護して、化合物 (3 h) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 I

50



10

20

[工程 I 1]

化合物 (1 i) にアルキル金属剤またはアリアル金属剤を反応させ化合物 (2 i) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。化合物 (1 i) に - 1 0 0 から 1 0 0 の温度で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルキルリチウム、アリアルリチウム、アルキルグリニヤール、アリアルグリニヤール等を反応させることができる。または、0 から 5 0 の温度で、N , N - ジメチルホルムアミド、1 - メチル - 2 - ピロリドン等の溶媒中、アルキル亜鉛、アリアル亜鉛を反応させることができる。

30

[工程 I 2]

化合物 (2 i) を酸化して化合物 (3 i) を得る工程である。

酸化剤としては、一般的にアルコールの酸化に用いられている試薬を用いることができる。具体的には例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、2 0 から 1 0 0 までの温度で、二酸化マンガンを用いることができる。または、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、2 0 から 1 0 0 までの温度で、三酸化硫黄ピリジンを用いることもできる。または、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、- 5 0 から 5 0 の温度で、デスマーチンパーヨーディナン (Dess - Martin periodinane) を用いることができる。

40

[工程 I 3]

化合物 (3 i) にヒドラジンを反応させ、化合物 (4 i) を得る工程である。製造方法 C の [工程 C 1 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 I 4]

化合物 (4 i) と化合物 (5 i) を置換反応させることにより、化合物 (6 i) を得る工程である。製造方法 [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 I 5]

化合物 (6 i) の R^{p3} を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法 A の [

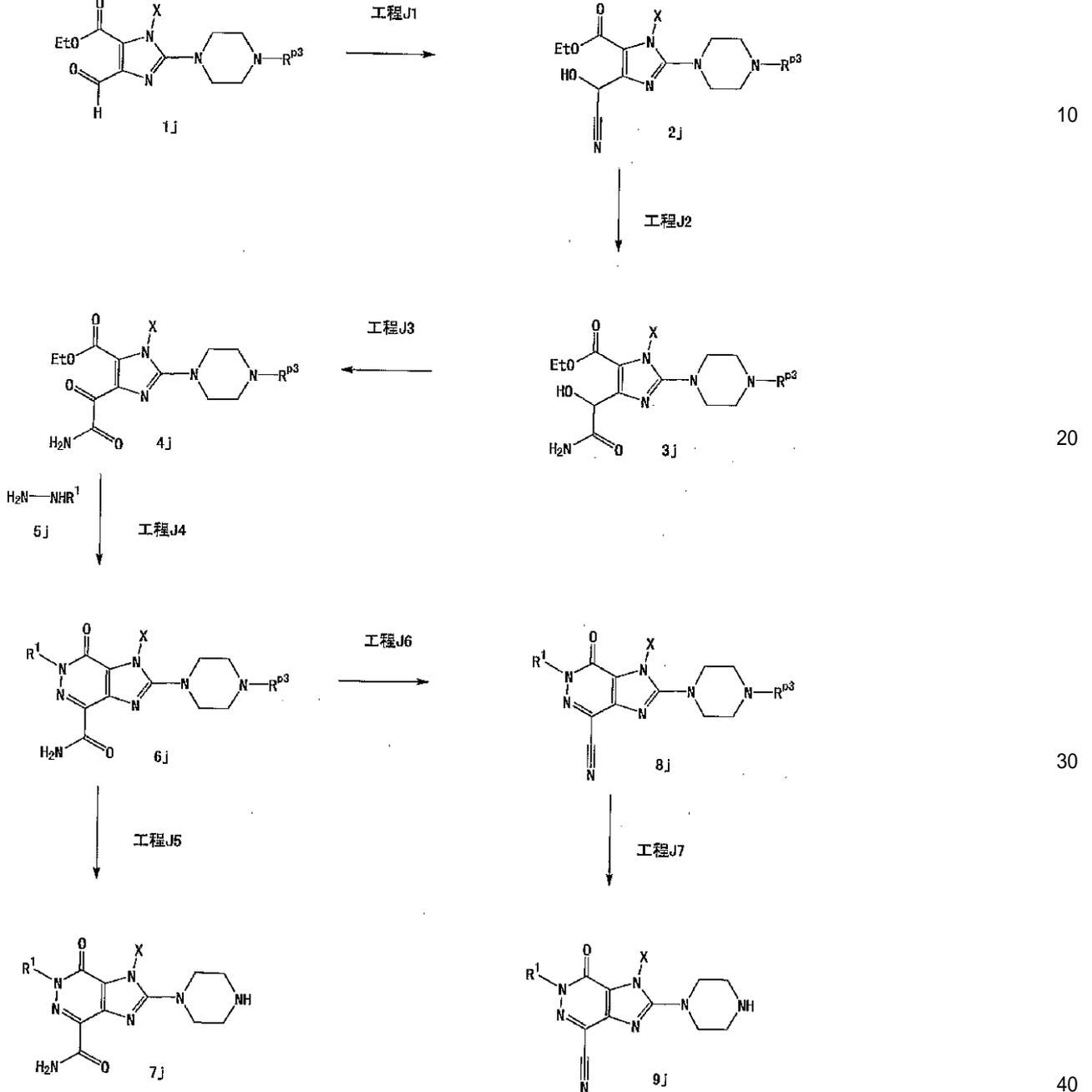
50

工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 I 6]

式中の化合物 (7 i) の R^1 が H の場合、化合物 (4 i) の R^{p3} を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 J



[工程 J 1]

触媒の存在下、化合物 (1 j) にシアノ化剤を反応させ、化合物 (2 j) を得る工程である。

シアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。触媒としては酢酸等を用いることができる。溶媒としては、例えばアセトニトリル等を用いることができる。反応温度は 0 から 100 で反応を行うことができる。

[工程 J 2]

化合物 (2 j) のニトリル基を加水分解して、化合物 (3 j) を得る工程である。製造方法 H の [工程 H 1] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 J 3]

化合物(3j)の水酸基を酸化して、化合物(4j)を得る工程である。製造方法Iの[工程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程J4]

化合物(4j)に化合物(5j)を反応させ、化合物(6j)を得る工程である。製造方法Cの[工程C11]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程J5]

化合物(6j)の R^{P3} を脱保護して、化合物(7j)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程J6]

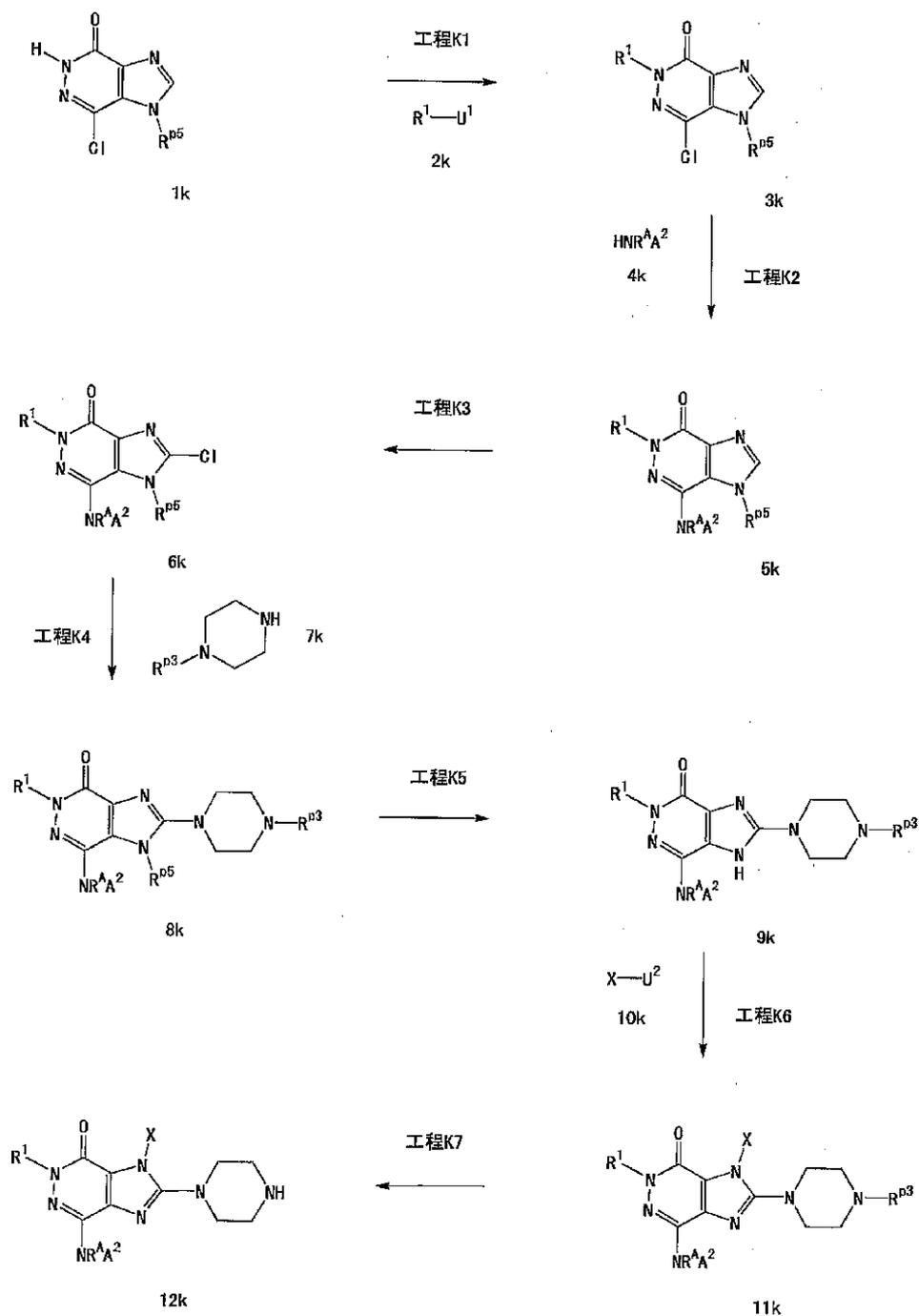
化合物(6j)のカルバモイル基を塩基の存在下、脱水して、化合物(8j)を得る工程である。 10

脱水剤として、例えばオキシ塩化リンを用いることができる。塩基としてはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用いることができる。または無溶媒で反応を行うことができる。反応温度は、0から100で反応を行うことができる。

[工程J7]

化合物(8j)の R^{P3} を脱保護して、化合物(9j)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法K



10

20

30

[工程 K 1]

化合物 (1 k) と化合物 (2 k) を置換反応させることにより、化合物 (3 k) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 K 2]

化合物 (3 k) と化合物 (4 k) を置換反応させることにより、化合物 (5 k) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1 - メチル - 2 - ピロリドン、1 , 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、または無溶媒で、(3 k) および (4 k) を混合し、20 から 200 の温度で反応を行い、化合物 (5 k) を得ることができる。

[工程 K 3]

化合物 (5 k) のクロル化により、化合物 (6 k) を得る工程である。製造方法 D の [工程 D 7] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 K 4]

40

50

化合物(6k)に化合物(7k)を反応させ、化合物(8k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程K5]

化合物(8k)の R^{p5} を脱保護して、化合物(9k)を得る工程である。

R^{p5} の脱保護反応の条件としては、NH基保護基の脱離反応として、一般的に用いられている条件で行うことができる。

例えば、 R^{p5} がベンジル基の場合、液化アンモニア中で、 -78 から -30 の反応温度で、リチウム、ナトリウム等の金属を用いて反応を行うことができる。

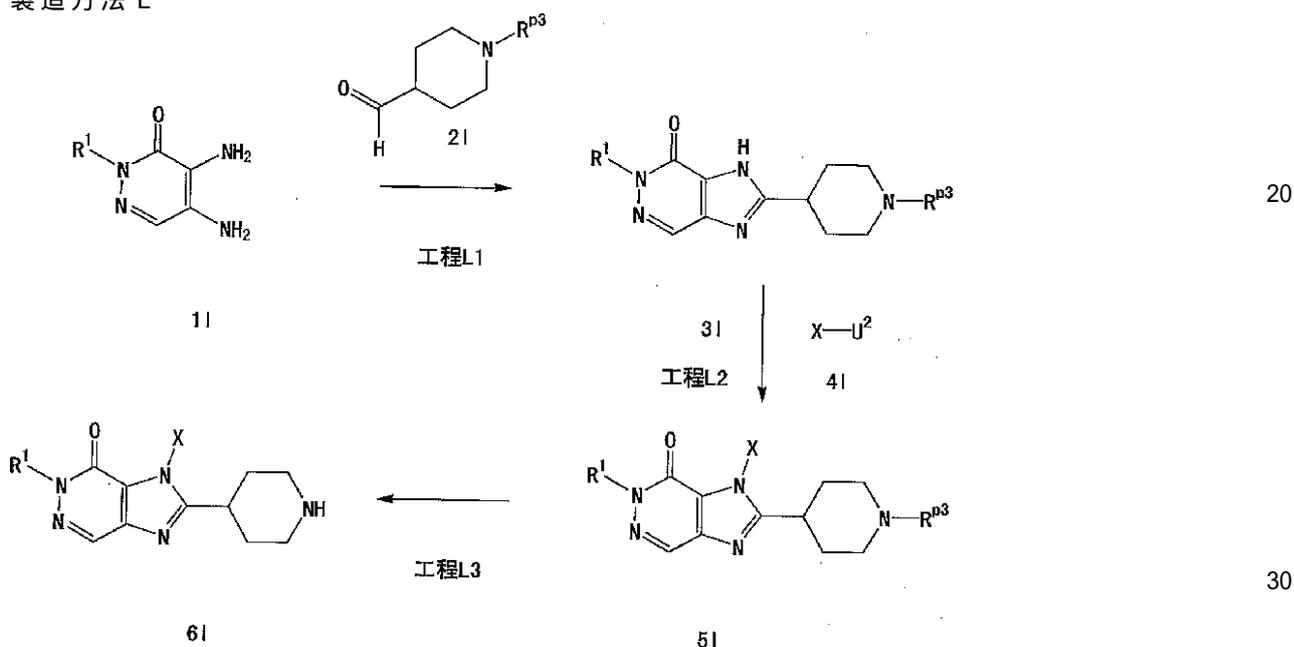
[工程K6]

化合物(9k)と化合物(10k)を置換反応させ、化合物(11k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程K7]

化合物(11k)の R^{p3} を脱保護して、化合物(12k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法L



[工程L1]

化合物(11)と化合物(21)を酸化剤の存在下で反応させ、化合物(31)を得る工程である。

酸化剤としては、塩化鉄(III)等の塩を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度は 20 から 100 で反応を行うことができる。

こうした反応条件がN- R^{p3} の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、 Pro^3 がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルミアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、 0 から 80 の温度で、二炭酸ジ-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

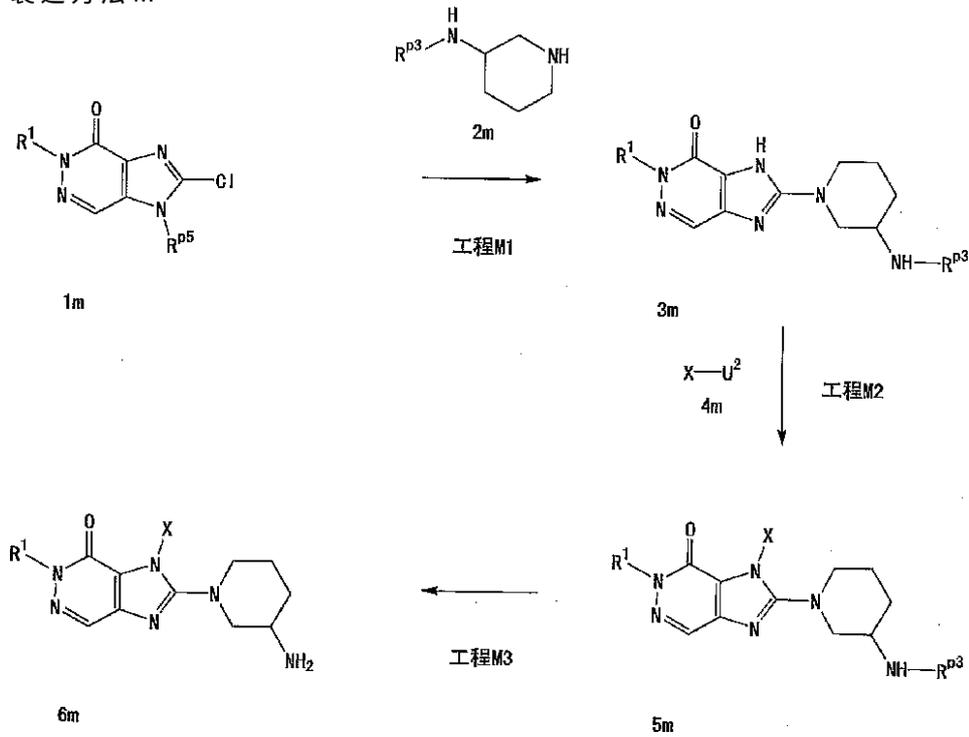
[工程L2]

化合物(31)と化合物(41)を反応させ、化合物(51)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程L3]

化合物(51)の R^{p3} を脱保護して、化合物(61)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 M



10

20

[工程 M 1]

化合物 (1 m) に化合物 (2 m) を反応させ、化合物 (3 m) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 6] と同様の条件で行うことができる。

[工程 M 2]

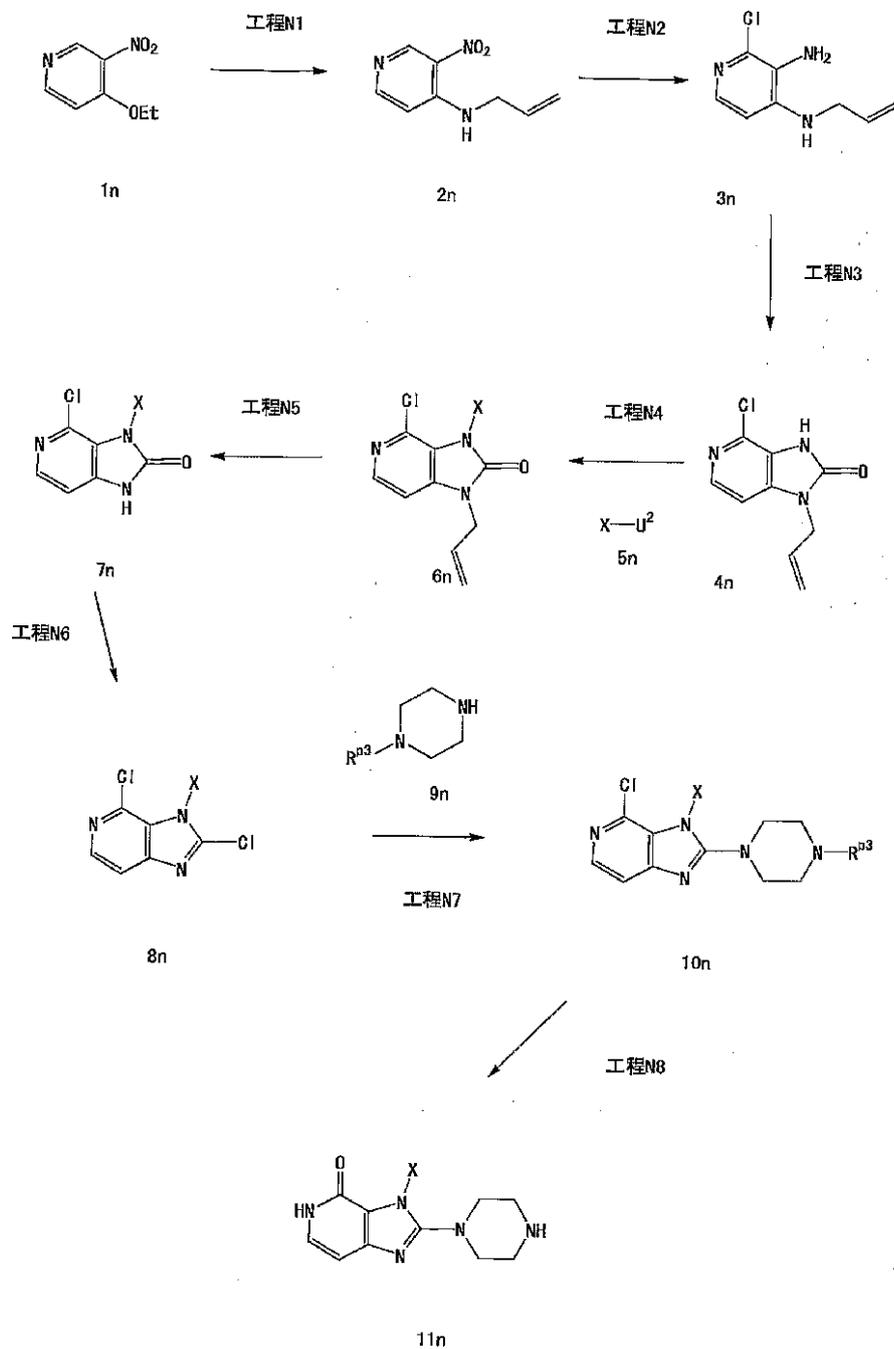
化合物 (3 m) と化合物 (4 m) を反応させ、化合物 (5 m) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 4] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 M 3]

化合物 (5 m) の R^{p3} を脱保護して、化合物 (6 m) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 N

30



[工程 N 1]

化合物 (1 n) にアリルアミンを反応させ、化合物 (2 n) を得る工程である。
 反応温度は 20 から 150 で反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

[工程 N 2]

化合物 (2 n) をクロル化しながら、還元することにより、化合物 (3 n) を得る工程である。

還元剤としては、塩化錫等の錫塩を用いることができる。溶媒としては濃塩酸を用いることができる。反応温度は 20 から 150 で反応を行うことができる。

[工程 N 3]

化合物 (3 n) に炭酸 N, N - ジスクシンイミジルを反応させることにより、化合物 (4 n) を得る工程である。

反応はアセトニトリル、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いることができる。反応温度としては、20 から 100 で行うことができる。

[工程 N 4]

10

20

30

40

50

化合物(4n)と化合物(5n)を反応させ、化合物(6n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N5]

化合物(6n)のアリル基を脱離させて化合物(7n)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、水等の溶媒中、20 から100 で、オスミウム酸および過ヨウ素酸ナトリウムを作用させ、化合物(7n)を得ることができる。

[工程N6]

化合物(7n)をクロル化して、化合物(8n)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。例えば、オキシ塩化リン等の溶媒中、五塩化リンの試薬を、0 から150 の温度で作用させて、化合物(8n)を得ることができる。

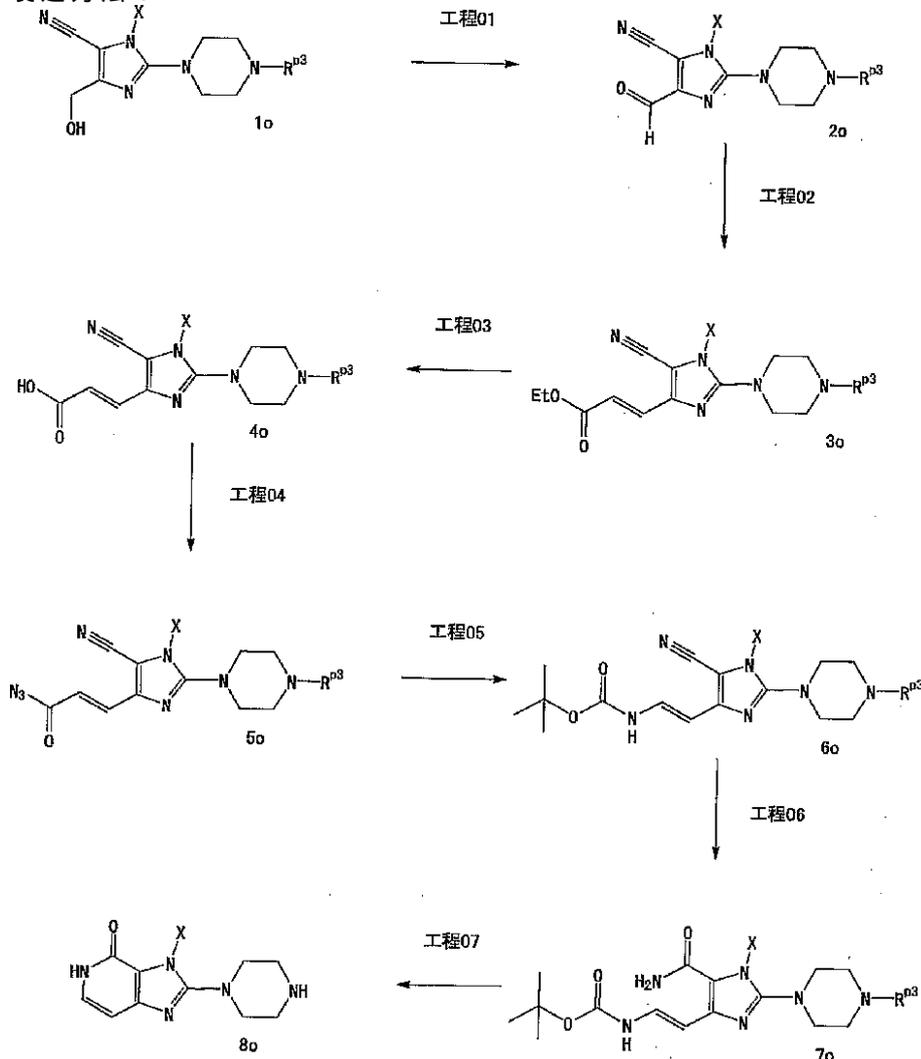
[工程N7]

化合物(8n)に化合物(9n)を反応させることにより、化合物(10n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N8]

化合物(10n)のR^{p3}を脱保護して、化合物(11n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法O



[工程O1]

化合物(1o)の水酸基を酸化して、化合物(2o)を得る工程である。製造方法Iの[

10

20

30

40

50

工程 I 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 O 2]

化合物 (2 o) とジエチルホスホノ酢酸エチルを塩基の存在下で反応させ、化合物 (3 o) を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、N, N - ジホルムアミド等を用いることができる。反応温度としては、0 から 100 で反応を行うことができる。

[工程 O 3]

化合物 (3 o) のエステルを加水分解して、化合物 (4 o) を得る工程である。製造方法 C の [工程 C 1 6] と同様の条件で反応を行うことができる。

10

[工程 O 4]

化合物 (4 o) に塩基の存在下、ジフェニルホスホン酸アジドを反応させ、化合物 (5 o) を得る工程である。

反応溶媒としては、トルエン、t - ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンを用いることができる。反応温度としては、- 50 から 50 で反応を行うことができる。

[工程 O 5]

化合物 (5 o) を転位させ、化合物 (6 o) を得る工程である。

反応条件としては、t - ブタノール中で 50 から 100 で行うことができる。

20

[工程 O 6]

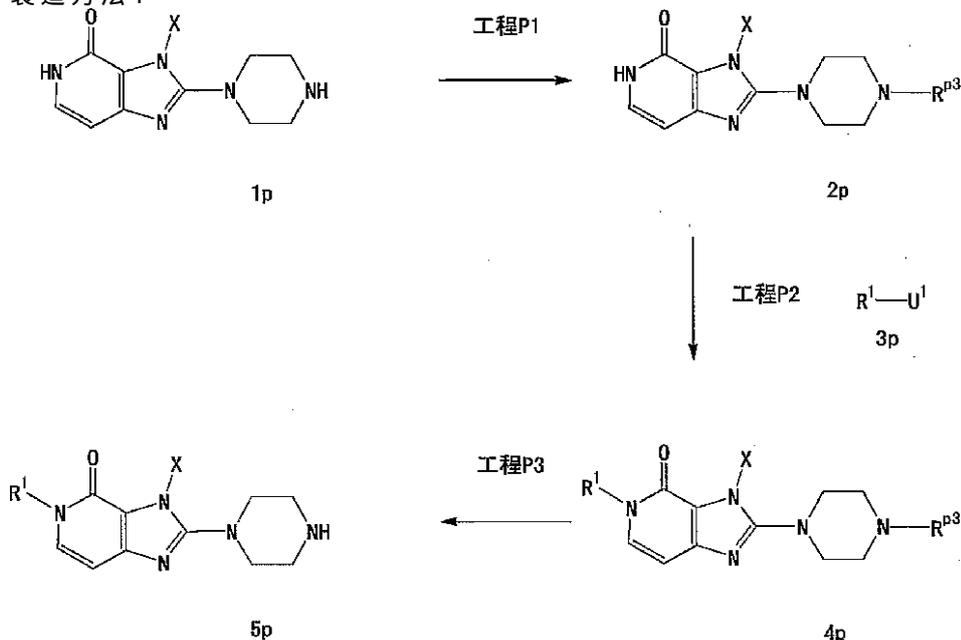
化合物 (6 o) のニトリル基を加水分解して、化合物 (7 o) を得る工程である。製造方法 H の [工程 H 1] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 O 7]

化合物 (7 o) に酸を作用させ、化合物 (8 o) を得る工程である。

酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、1, 4 - ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度としては、0 から 50 で反応を行うことができる。

製造方法 P



30

40

[工程 P 1]

化合物 (1 p) を保護して、化合物 (2 p) を得る工程である。

NH基保護試薬としては、一般的にNH基保護基導入に用いられている試薬を用いることができるが、例えば、具体例として、R^{p3}がt - ブトキシカルボニル基を示す場合、ジク

50

ロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0 から 80 の温度で、二炭酸ジ-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる

[工程 P 2]

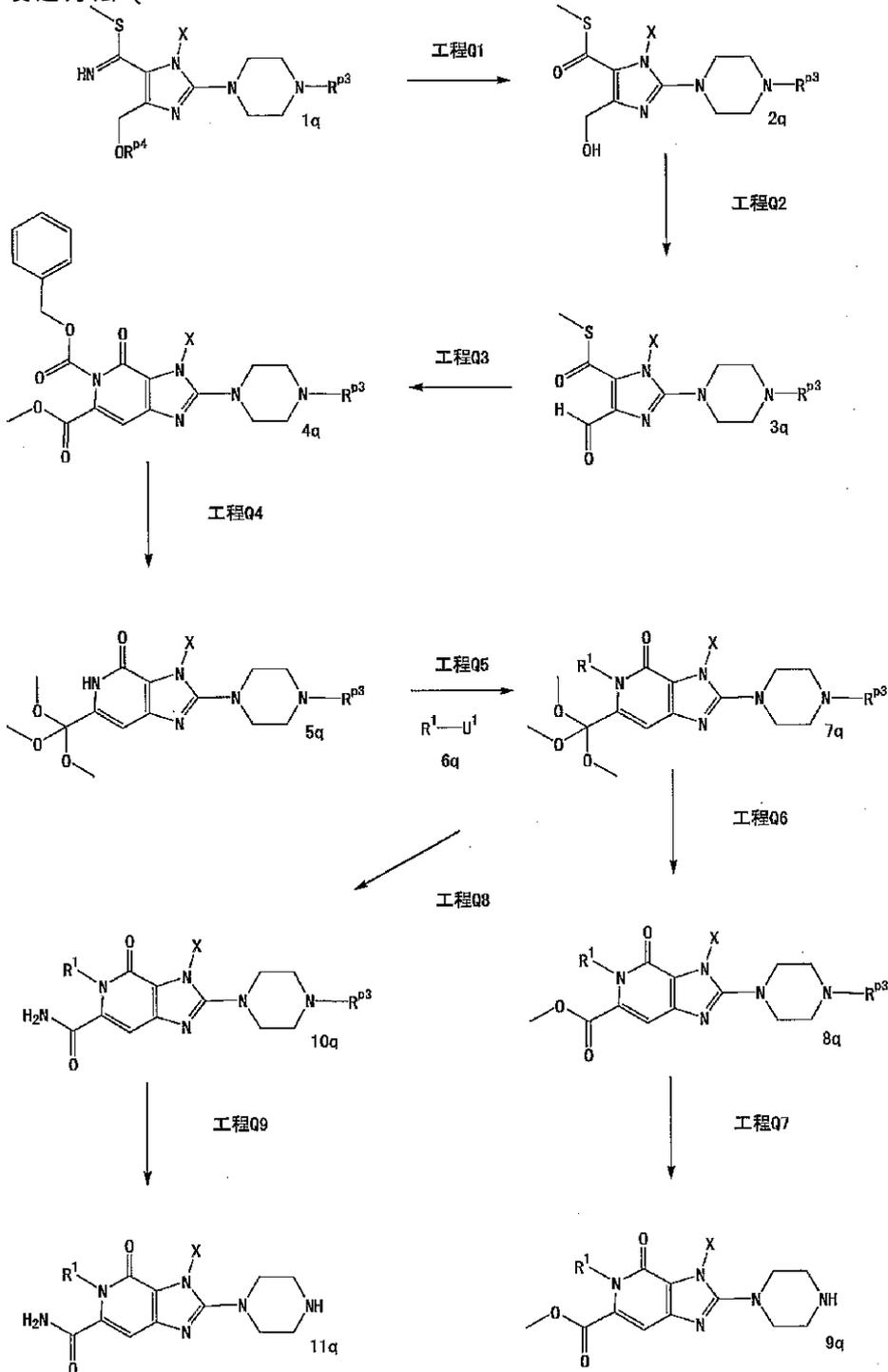
化合物 (2 p) と化合物 (3 p) を反応させ、化合物 (4 p) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 P 3]

化合物 (4 p) の R^{p3} を脱保護して、化合物 (5 p) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

10

製造方法 Q



20

30

40

[工程 Q 1]

50

化合物(1q)を加水分解して、(2q)を得る工程である。

反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等を用いることができる。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸を用いることができる。反応温度としては、0 から100 で反応を行うことができる。

[工程Q2]

化合物(2q)の水酸基を酸化して、化合物(3q)を得る工程である。製造方法Iの[工程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程Q3]

化合物(3q)に塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルアミノ-(ジメトキシホスホリル)-酢酸メチルエステルを反応させ、化合物(4q)を得る工程である。

10

塩基としては、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、8-ジアザピシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等を用いることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。反応温度としては、0 から100 で反応を行うことができる。

[工程Q4]

化合物(4q)にナトリウムメトキsidを反応させ、化合物(5q)を得る工程である。溶液としてはメタノールを用いることができる。反応温度としては、0 から80 で反応を行うことができる。

[工程Q5]

化合物(5q)と化合物(6q)を反応させ、化合物(7q)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

20

[工程Q6]

化合物(7q)に酸を作用させ、化合物(8q)を得る工程である。製造方法Oの[工程O7]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程Q7]

化合物(8q)のR^{P3}を脱保護して、化合物(9q)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程Q8]

化合物(7q)をアンモニアと反応させ、化合物(10q)を得る工程である。

反応溶液としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度としては、20 から150 で反応を行うことができる。

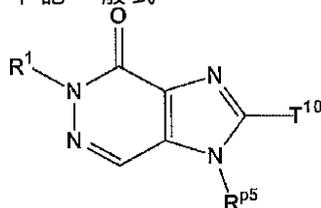
30

[工程Q9]

化合物(10q)のR^{P3}を脱保護して、化合物(11q)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

下記の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、本発明に係る化合物(I)の合成中間体として、極めて有用である。

下記一般式



40

[式中、R¹は、前記〔1〕中の定義と同意義である；

R^{P5}は、t-ブトキシカルボニルオキシ基、トリチル基または式-SO₂NH₂を意味する；

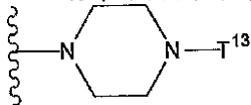
T¹⁰は、ハロゲン原子または水素原子を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

下記一般式



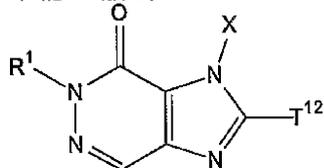
〔式中、R¹は、前記〔1〕中の定義と同意義である；

T¹¹は、ハロゲン原子または式



で表わされる基を意味する。T¹³は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

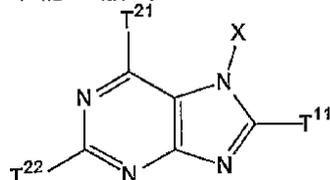
下記一般式



〔式中、R¹およびXは、前記〔1〕中の定義と同意義である。

T¹²は、ハロゲン原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

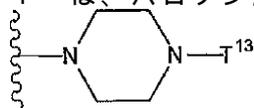
下記一般式



〔式中、Xは、前記〔1〕中の定義と同意義である。ただしXがベンジル基である場合は除く；

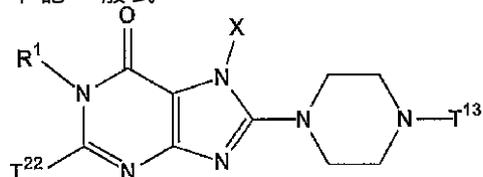
T²¹およびT²²はそれぞれ独立してハロゲン原子を意味する；

T¹¹は、ハロゲン原子または式



で表わされる基を意味する。T¹³は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

下記一般式



〔式中、XおよびR¹は、それぞれ前記〔1〕中の定義と同意義である；

T²²は、ハロゲン原子を意味する；

T¹³は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

以上が本発明にかかる化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、い

10

20

30

40

50

ずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物(I)がフリー体として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物(I)が化合物(I)の塩または化合物(I)の水和物として得られる場合、前記の化合物(I)のフリー体に常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等)は、通常の方法、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等)を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子

；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に

10

20

30

40

50

通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱油油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03 - 1000 mg、好ましくは0.1 - 500 mg、さらに好ましくは0.1 - 100 mgを1日1 - 数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 µg / kg - 3000 µg / kgであり、好ましくは約3 µg / kg - 1000 µg / kgである。

本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

[製造例]

製造例 1 . 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

a) 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

5 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン 1.0 g、4 - ジメチルアミノピリジン 16 mg、二炭酸ジ - t - ブチル 1.6 g、テトラヒドロフラン 5 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。さらに二炭酸ジ - t - ブチル 300 mg のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液を加え室温で3時間攪拌した。反応液に、t - ブチルメチルエーテル 5 ml を加え、氷冷して結晶をろ過し、標記化合物 1.63 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.72(s, 9H) 3.93(s, 3H) 8.38(s, 1H) 8.54(s, 1H)

b) 2 - クロロ - 5 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

0 で窒素の雰囲気下、5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 1.68 g およびヘキサクロロエタン 4.15 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド 8.4 ml (1.0 モルテトラヒドロフラン溶液) を1時間かけて滴下し、30分攪拌した。2 N アンモニア水を加え、3時間攪拌した後、反応液を50 ml まで濃縮し、t - ブチルメチルエーテル 20 ml で洗浄し、濃塩酸で酸性にした。沈殿物を濾取し、水 10 ml と t - ブチルメチルエーテル 10 ml で順次洗浄し、標記化合物 1.03 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.45(s, 9H) 3.72(s, 3H) 8.33(s, 1H)

c) 3 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

窒素の雰囲気下、2 - クロロ - 5 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピ

10

20

30

40

50

リダジン - 4 - オン 7.72 g をテトラヒドロフラン 400 ml に懸濁させ、トリフェニルホスフィン 14.22 g および 2 - ブチン - 1 - オール 3.85 g を加え、0 まで冷却した。アゾジカルボン酸ジ - t - ブチル 12.55 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン 50 ml およびトリフルオロ酢酸 50 ml を加え、15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 400 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 5 N 水溶液 200 ml で洗浄した。水層を酢酸エチル 100 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1) 溶出分画より、標記化合物 8.78 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.82(t, J=2.3Hz, 3H) 3.87(s, 3H) 5.32(q, J=2.3Hz, 2H) 8.19(s, 1H)

d) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

窒素の雰囲気下、3 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン 1.183 g、炭酸カリウム 0.829 g とピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 1.395 g に 1 - メチル - 2 - ピロリドン 5 ml を加え、130 で 6 時間加熱した。反応液を冷却し、水 50 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水 50 ml で 2 回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 4) 溶出分画より、標記化合物 1.916 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.52(s, 9H) 1.83(t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42(m, 4H) 3.61-3.64(m, 4H) 3.85(s, 3H) 5.09(q, J=2.3Hz, 2H) 8.13(s, 1H)

製造例 2 . 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 , 6 - ジクロロ - 7 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

a) 7 - (2 - ブチニル) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン 3 - メチルキサンチン [CAS No . 1076 - 22 - 8] 100 g、N , N - ジメチルホルムアミド 1000 ml の混合物に、1 - プロモ - 2 - ブチン 55.3 ml、無水炭酸カリウム 84.9 g を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に 1000 ml の水を加え、室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t - ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を 112 g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.82(t, J=2.2Hz, 3H) 3.34(s, 3H) 5.06(q, J=2.2Hz, 2H) 8.12(s, 1H) 11.16(br. s, 1H)

b) 7 - (2 - ブチニル) - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン

7 - (2 - ブチニル) - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン 112 g を N , N - ジメチルホルムアミド 2200 ml に溶解し、N - クロロコハク酸イミド 75.3 g を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に 2200 ml の水を加え、室温で 1.5 時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t - ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を 117 g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.78(t, J=2.0Hz, 3H) 3.30(s, 3H) 5.06(q, J=2.0Hz, 2H) 11.34(br. s, 1H)

c) 7 - (2 - ブチニル) - 2 , 6 , 8 - トリクロロ - 7 H - プリン

7 - (2 - ブチニル) - 8 - クロロ - 3 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン 2.52 g、オキシ塩化リン 100 ml の混合物を 120 にて 14 時間攪拌した。反応液を冷却した後、五塩化リン 4.15 g を加え、120 にて 24 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた

10

20

30

40

50

有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 3）にて精製し、標記化合物を 2.40 g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

1.82(t, J=2.4Hz, 3H)5.21(q, J=2.4Hz, 2H)

d) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 , 6 - ジクロロ - 7 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

7 - (2 - ブチニル) - 2 , 6 , 8 - トリクロロ - 7 H - プリン 2.4 g、炭酸水素ナトリウム 1.46 g、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 2.43 g、アセトニトリル 45 ml の混合物を室温で 2 時間 20 分攪拌した。さらに炭酸水素ナトリウム 0.73 g、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 1.21 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル - 水で抽出し、有機層を 1 N 塩酸で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、結晶をろ過、ジエチルエーテルで洗い、白色の固体として標記化合物 3.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

1.42(s, 9H)1.83(t, J=2Hz, 3H)3.48-3.55(m, 4H)3.57-3.63(m, 4H)4.89(q, J=2Hz, 2H)

[実施例]

実施例 1 . [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - ベンジル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル

7 - ベンジルキサンチン 8.66 g を N , N - ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57 g、クロロメチルピバレート 7.7 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N - 塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル 1 : 1 溶出分画より、標記化合物 2.66 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

1.18(s, 9H)5.45(s, 2H)6.06(s, 2H)7.34-7.39(m, 5H)7.58(s, 1H)8.18(s, 1H).

b) 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - ベンジル - 1 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル

2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - ベンジル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル 2.66 g を N , N - ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.6 g、ヨウ化メチル 1 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N - 塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物 2.16 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

1.18(s, 9H)3.41(s, 3H)5.49(s, 2H)6.11(s, 2H)7.26-7.39(m, 5H)7.57(s, 1H).

c) 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [1 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル

2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - ベンジル - 1 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル 2.349 g を酢酸 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 1.871 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

1.19(s, 9H)3.48(s, 3H)6.17(s, 2H)7.83(s, 1H).

d) 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル

10

20

30

40

50

2, 2 - ジメチルプロピオン酸 [1 - メチル - 2, 6 - ジオキソ - 1, 2, 6, 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル 1.60 g、2 - クロロフェニルボロン酸 1.83 g、酢酸銅 (II) 1.5 g を N, N - ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁し、ピリジン 3 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を 1 N - 塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

e) 4 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 1 - メチル - 2, 6 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

2, 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル 2, 6 - ジオキソ - 1, 2, 6, 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル 724 mg を N, N - ジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、N - クロロコハク酸イミド 760 mg を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1 N - 塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、2, 2 - ジメチルプロピオン酸 [8 - クロロ - 7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2, 6 - ジオキソ - 1, 2, 6, 7 - テトラヒドロプリン - 3 イル] メチルエステル 764 mg を得た。このものをピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 4 g と混合し、150 に加熱した。3 時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を 1 N - 塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

f) 4 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2, 6 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 1 - メチル - 2, 6 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルをメタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水素化ナトリウム 200 mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物 450 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d⁶)

1.35(s, 9H)3.04(s, 3H)3.06-3.12(m, 4H)3.17-3.22(m, 4H)7.48(dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H)7.53(dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H)7.63(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)7.65(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

g) 4 - [2 - クロロ - 7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (g - 1)、および

4 - [2, 6 - ジクロロ - 7 - (2 - クロロフェニル) - 7 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (g - 2)

4 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2, 6 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 78 mg をオキシ塩化リン 3 ml に溶解し、120 にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解した。このものを二炭酸ジ - t - ブチル 50 mg、テトラヒドロフラン 1 ml、炭酸水素ナトリウム 100 mg、水 0.5 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、4 - [2, 6 - ジクロロ - 7 - (2 - クロロフェニル) - 7 H - プリン - 8 - イル] ピペラジ

10

20

30

40

50

ン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 16 mg を、ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 9) 溶出分画より、4 - [2 - クロロ - 7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 10 mg 得た。

h) [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2 - イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4 - [2 - クロロ - 7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 10 mg、グリコール酸エチルエステル 10 mg を N - メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、1N - 塩酸で洗浄し、4 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 2 - エトキシカルボニルメトキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 24 mg を得た。このもの 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.11 mg を得た。

MS m/e (ESI) 447 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2. [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2 - イルオキシ] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 2 - エトキシカルボニルメトキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 16 mg をメタノール 0.4 ml、5N - 水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温にて 2 時間放置した。反応液に 1N - 塩酸を加え、酸性にして酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.45 mg を得た。

MS m/e (ESI) 419 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3. 7 - (2 - クロロフェニル) - 2 - シクロブチルオキシ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン

a) 2, 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - ベンジル - 3 - (2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 2, 6 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロプリン - 1 - イル] メチルエステル

7 - ベンジルキサンチン 9.54 g を N, N - ジメチルホルムアミド 250 ml に溶解し、炭酸カリウム 17 g、クロロメチルピバレート 14.2 ml を加え、50 で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N - 塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル 3 : 2 溶出分画より、標記化合物 12.8 g を得た。

b) 2, 2 - ジメチルプロピオン酸 [3 - (2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 2, 6 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロプリン - 1 - イル] メチルエステル

2, 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - ベンジル - 3 - (2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 2, 6 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロプリン - 1 - イル] メチルエステルを用いて実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

c) 2, 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 2, 6 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロプリン - 1 - イル] メチルエステル

2, 2 - ジメチルプロピオン酸 [3 - (2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 2, 6 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロプリン - 1 - イル] メチルエステルを

10

20

30

40

50

用いて、実施例 1 d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

1.16(s, 9H)1.22(s, 9H)5.99(s, 2H)6.19(s, 2H)7.42-7.52(m, 3H)7.58-7.61(m, 1H)7.73(s, 1H)

d) 4 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ビス - (2 , 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (2 , 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 1 - イル] メチルエステルを用いて実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

1.16(s, 9H)1.23(s, 9H)1.44(s, 9H)3.20-3.35(m, 4H)3.32-3.37(m, 4H)5.92(s, 2H)6.09(s, 2H)7.41-7.49(m, 2H)7.52-7.57(m, 2H)

e) 4 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 3 - ビス - (2 , 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル)] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 2 . 2 2 7 g をテトラヒドロフラン 1 0 m l 、メタノール 2 0 m l に溶解し、1 , 8 - ジアザビシクロ [5 , 4 , 0] ウンデカ - 7 - エン 0 . 5 1 8 m l を加え、室温にて終夜攪拌した。1 N - 塩酸を加え、析出した固体をろ過し、乾燥し、標記化合物 1 . 0 2 5 g を得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

1.16(s, 9H)1.44(s, 9H)3.22-3.24(m, 4H)3.33-3.35(m, 4H)5.90(s, 2H)7.43-7.47(m, 2H)7.51-7.57(m, 2H)8.71(br, 1H)

f) 7 - (2 - クロロフェニル) - 2 - シクロブチルオキシ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン

4 - [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロピオニルオキシメチル) - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 m g を N , N - ジメチルホルムアミド 0 . 3 m l に溶解し、プロモシクロブタン 0 . 0 5 m l 、炭酸カリウム 2 0 m g を加え、5 0 にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、水素化ナトリウム 5 m g を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 1 N - 塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1 . 8 9 m g を得た。

30

MS m/e(ESI)375(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 4 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

40

a) 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル

2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [1 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル 1 . 8 7 1 g を N , N - ジメチルホルムアミド 3 0 m l に溶解し、炭酸カリウム 1 . 5 g 、 2 - ブチニルプロマイド 0 . 7 m l を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N - 塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 2 . 1 2 g を得た。

50

b) 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオン
2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ
- 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステルを用いて、実施例 1
f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.91(t, J=2.4Hz, 3H)3.39(s, 3H)5.10(s, 2H)7.93(s, 1H)10.62(s, 1H).

c) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 -
テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステ
ル

7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 3 , 7 - ジヒドロプリン - 2 , 6 - ジオンを用いて 10
 、実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.48(s, 9H)1.83(t, J=2.4Hz, 3H)3.37(s, 3H)3.37-3.39(m, 4H)3.58-3.60(m, 4H)4.87(s, 2H)
)9.68(s, 1H).

d) 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 -
イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] フェニル酢酸メチルエステ
ル トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8
 mg、2 - プロモフェニル酢酸メチルエステル 10 mg を N , N - ジメチルホルムアミド 20
 0 . 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、50 にて終夜攪拌した。反応液に
 酢酸エチルを加え、水、1 N - 塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ
 酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル -
 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1 .
 07 mg を得た。

MS m/e(ESI)451(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 5 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - シクロヘキシルオキシ - 1 - メチル - 8 - (ピ
ペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 d) において、2 - プロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにヨードシクロヘ
 キサンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。 30

MS m/e(ESI)385(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 6 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - ブトキシ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラ
ジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 d) において、2 - プロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに 2 - プロモブタ
 ンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)359(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 7 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - シクロペンチルオキシ - 1 - メチル - 8 - (ピ
ペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 d) において、2 - プロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにプロモシクロペ
 ンタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。 40

MS m/e(ESI)371(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 8 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン
- 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ブタン酸エチルエス
テル トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 d) において、2 - プロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに 2 - プロモブタ
 ン酸エチルを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)417(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 9 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン
- 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] プロピオン酸エチル
エステル

実施例 4 d)において、2 - プロモフェニル酢酸メチルエステルに代りに2 - プロモプロピオン酸エチルを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH - シリカゲル (アミノ基で表面処理をされたシリカゲル : 富士シリシア化学製 NH - DM 2 0 3 5) を用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル - メタノール (2 0 : 1) 溶出分画より標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)404(MH⁺)

実施例 1 0 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 mg、2 - プロモプロピオン酸エチルエステル 1 0 mg を N , N - ジメチルホルムアミド 0 . 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 1 0 mg を加え、5 0 にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1 N - 塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮し、4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - (1 - カルボキシエトキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを得た。このものをエタノール 0 . 4 ml に溶解し、5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 0 . 1 ml を加え、室温にて3時間攪拌した。1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3 . 3 7 mg を得た。

MS m/e(ESI)375(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 1 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (1 - a)、および

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 , 6 - ジクロロ - 7 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (a - 2)

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 5 . 1 2 7 g をオキシ塩化リン 7 5 ml に溶解し、1 2 0 にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 5 0 ml に溶解した。このものを二炭酸ジ - t - ブチル 7 g、テトラヒドロフラン 5 0 ml、炭酸水素ナトリウム 1 0 0 g、水 2 0 0 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) 溶出分画より、4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 , 6 - ジクロロ - 7 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 1 . 3 4 8 g [¹H-NMR(CDCl₃) 1.50(s,9H)1.87(t,J=2.4Hz,3H)3.64(m,8H)4.81(q,J=2.4Hz,2H)] を、ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 9) 溶出分画より、4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル [¹H-NMR(CDCl₃) 1.49(s,9H)1.83(t,J=2.4Hz,3H)3.42-3.44(m,4H)3.59-3.62(m,4H)3.73(s,3H)4.93(q,J=2.4Hz,2H)] 1 . 2 3 8 g 得た。

b) 7 - (2 - ブチニル) - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 mg をメタノール 0 . 2 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 1 0 mg を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をト

リフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 1.72 mg を得た。

MS m/e(ESI)317(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 12 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - エトキシ - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン

実施例 11 b) でメタノールを用いる代わりにエタノールを用いて実施例 11 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものを NH - シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル - メタノール (20 : 1) 溶出分画より標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.42(t, J=7.2Hz, 3H)1.82(t, J=2.4Hz, 3H)3.02-3.06(m, 4H)3.40-3.42(m, 4H)3.46(s, 3H)4.51(q, J=7.2Hz, 2H)4.90(q, J=2.4Hz, 2H).

MS m/e(ESI)331(MH⁺)

実施例 13 . [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] 酢酸エチルエステル

実施例 14 . [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] 酢酸

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを用い、

エタノールの代わりに 2 - ヒドロキシ酢酸エチルエステルを用いて実施例 11 と同様に処理し、

[7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] 酢酸エチルエステル

トリフルオロ酢酸塩と、 [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] 酢酸

トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e(ESI)361(MH⁺-CF₃COOH)] を得た。 [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] 酢酸エチルエステル

トリフルオロ酢酸塩は、NH - シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル - メタノール (20 : 1) 溶出分画より [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] 酢酸エチルエステル

[¹H-NMR(CDCl₃) 1.29(t, J=7.2Hz, 3H)1.83(t, J=2.4Hz, 3H)3.02-3.06(m, 4H)3.38-3.41(m, 4H)3.55(s, 3H)4.22(q, J=7.2Hz, 2H)4.90(q, J=2.4Hz, 2H)5.03(s, 2H); MS m/e(ESI)389(MH⁺)] を得た。

実施例 15 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 13 において、2 - ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに 2 - メトキシエタノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)361(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 16 . 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

実施例 13 において、2 - ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに 1 - ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。このものを NH - シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル - メタノール (20 : 1) 溶出分画より標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.19(t, J=7.2Hz, 3H)1.39-1.42(m, 2H)1.67-1.71(m, 2H)1.83(t, J=2.4Hz, 3H)3.02-3.05(m, 4H)3.37-3.40(m, 4H)3.49(s, 3H)4.14(q, J=7.2Hz, 2H)4.90(q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e(ESI)415(MH⁺)

実施例 17 . 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] シクロプロパンカル

10

20

30

40

50

ルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 20 mg、1 - ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 20 mg を N - メチルピロリドン 0 . 2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - (1 - エトキシカルボニルシクロプロピルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 63 mg を得た。このものをエタノール 0 . 4 ml、5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 0 . 1 ml に溶解し、50 にて終夜攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - (1 - カルボキシシクロプロピルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 22 mg を得た。このもの 11 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1 . 64 mg を得た。

10

MS m/e(ESI)387(MH⁺ - CF₃COOH)実施例 18 . 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] シクロプロパンカルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

20

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - (1 - カルボキシシクロプロピルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 11 mg をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 0 . 05 ml、クロロ炭酸エチル 0 . 05 ml を加え室温にて 15 分攪拌した。20 % アンモニア水 0 . 1 ml を加え、室温にて 15 分攪拌し、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1 . 18 mg を得た。

MS m/e(ESI)386(MH⁺ - CF₃COOH)実施例 19 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (2 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

30

実施例 13 において、2 - ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに 3 - ヒドロキシジヒドロフラン - 2 - オンを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)387(MH⁺ - CF₃COOH)実施例 20 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - フェノキシ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 13 において、2 - ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりにフェノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)379(MH⁺ - CF₃COOH)

40

実施例 21 . [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 13 において、2 - ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに 2 - (t - ブトキシカルボニル) 酢酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)373(MH⁺ - CF₃COOH)実施例 22 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 , 2 - ジメチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ

50

- 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、メチルジシクロリド (1.5 モルテトラヒドロフラン溶液) 0.2 ml を加え、50 にて 0.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

MS m/e(ESI)301(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 23 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - ブチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、ブチルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) と塩化亜鉛 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液 0.3 ml を加え、50 にて 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.38 mg を得た。

MS m/e(ESI)343(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 24 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - ベンジル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

ベンジルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) と塩化亜鉛 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)377(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 25 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (2 - フェニルエチル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

フェネチルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) と塩化亜鉛 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)391(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 26 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - フェニル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 10 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg、フェニルトリブチルスズ 20 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、80 にて 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.62 mg を得た。

MS m/e(ESI)363(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 27 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - アミノ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 mg を 20% アンモニア水溶液 0.2 ml に溶解し、80 にて 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.82 mg を得た。

MS m/e(ESI)302(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 28 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - メチルアミノ - (8 - ピペラジ

10

20

30

40

50

ン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 mg を 40 % メチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80 °C にて 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

MS m/e (ESI) 316 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 29 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - ジメチルアミノ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 mg を 40 % ジメチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80 °C にて 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.83 (s, 6H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H) 3.56 (m, 3H) 4.90 (d, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 330 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 30 . [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 10 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.15 ml に溶解し、グリシンエチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50 μl を加えた。80 °C にて 12 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 7.60 mg を得た。

MS m/e (ESI) 388 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 31 . [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ] 酢酸トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.15 ml に溶解し、グリシン t - ブチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50 μl を加えた。80 °C にて 12 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.36 mg を得た。

MS m/e (ESI) 360 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 32 . [N - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] メチルアミノ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに N - メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 2.06 mg を得た。

10

20

30

40

50

MS m/e(ESI)402(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 33 . (S) - 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに L - プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1 . 35 mg を得た。

MS m/e(ESI)414(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 34 . [N - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] メチルアミノ] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

10

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに N - メチルグリシント - ブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 3 . 16 mg を得た。

MS m/e(ESI)374(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 35 . (R) - 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに D - プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0 . 74 mg を得た。

20

MS m/e(ESI)414(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 36 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ] プロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに DL - アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1 . 20 mg を得た。

MS m/e(ESI)388(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 37 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ] - 2 - メチルプロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

30

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに 2 - アミノイソブチル酸メチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1 . 18 mg を得た。

MS m/e(ESI)402(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 38 . (S) - 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに L - アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 2 . 38 mg を得た。

40

MS m/e(ESI)402(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 39 . (S) - 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに L - アラニン t - ブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0 . 76 mg を得た。

MS m/e(ESI)374(MH⁺-CF₃COOH)

50

実施例 40 . 3 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキシ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに、アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0 . 85 mg を得た。

MS m/e(ESI)402(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 41 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - エトキシエチルアミノ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロ - プリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 10 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 15 ml に溶解し、2 - エトキシエチルアミン 20 μ l を加えた。80 °C にて 12 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 6 . 95 mg を得た。

MS m/e(ESI)374(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 42 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりにモルホリンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 7 . 31 mg を得た。

MS m/e(ESI)372(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 43 . 2 - ベンジルアミノ - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりにベンジルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 8 . 40 mg を得た。

MS m/e(ESI)392(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 44 . 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキシ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] ピペラジン - 4 - カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりにイソニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 7 . 43 mg を得た。

MS m/e(ESI)442(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 45 . 2 - (N - ベンジルメチルアミノ) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりに N - メチルベンジルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2 . 38 mg を得た。

MS m/e(ESI)406(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 46 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (4 - クロロベンジルアミノ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりに 4 - クロロベンジルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2 . 84 mg を得た。

MS m/e(ESI)426(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 47 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - メトキシベンジルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 3 . 77 mg

10

20

30

40

50

gを得た。

MS m/e(ESI)422(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 4 8 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (2 - フェニルエチルアミノ) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりにフェネチルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2 . 7 0 m g を得た。

MS m/e(ESI)406(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 4 9 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - [N - (2 - フェニルエチル) メチルアミノ] - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

10

実施例 4 1 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりに N - メチルフェネチルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2 . 1 7 m g を得た。

MS m/e(ESI)420(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 5 0 . 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりにニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2 . 9 3 m g を得た。

MS m/e(ESI)442(MH⁺-CF₃COOH)

20

実施例 5 1 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりに 2 - アミノメチルピリジンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 1 . 6 2 m g を得た。

MS m/e(ESI)393(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 5 2 . 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] ピペリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりにピペコリン酸エチルエステルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 0 . 9 7 m g を得た。

30

MS m/e(ESI)442(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 5 3 . (S) - 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりに L - プロリン t - ブチルエステルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 4 . 0 7 m g を得た。

MS m/e(ESI)400(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 5 4 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

40

実施例 4 1 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりにジエチルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2 . 2 4 m g を得た。

MS m/e(ESI)358(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 5 5 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (N - エチルメチルアミノ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりに N - エチルメチルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 3 . 2 7 m g を得た。

MS m/e(ESI)344(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 5 6 . (R) - 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (

50

ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりに (R) - ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 0 . 8 7 m g を得た。

MS m/e(ESI)442(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 5 7 . (S) - 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりに (L) - ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2 . 9 4 m g を得た。

10

MS m/e(ESI)442(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 5 8 . [N - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] メチルアミノ] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2 - エトキシエチルアミンを用いる代わりにメチルアミノアセトニトリルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 1 . 0 0 m g を得た。

MS m/e(ESI)355(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 5 9 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - イソプロピルアミノ - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 1 5 m l に溶解し、イソプロピルアミン 5 0 μ l を加えた。6 0 にて 5 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 4 0 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2 . 2 8 m g を得た。

20

MS m/e(ESI)344(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 6 0 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

30

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 1 5 m l に溶解し、2 - アミノピリジン 5 0 μ l を加えた。1 1 0 にて 1 2 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 4 0 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 1 0 m g を得た。

MS m/e(ESI)379(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 6 1 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - フェニルアミノ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

40

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 1 5 m l に溶解し、アニリン 1 0 0 μ l を加えた。1 1 0 にて 1 2 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 4 0 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3 . 2 3 m g を得た。

MS m/e(ESI)378(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 6 2 . 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] ピペリジン - 3 - カルボ

50

ン酸 トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 1 5 m l に溶解し、ニペコチン酸エチルエステル 2 0 μ l を加えた。8 0 °C にて 1 2 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール 0 . 2 0 m l 、 5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 0 . 2 0 m l に溶解した。室温にて 5 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 4 0 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1 . 9 2 m g を得た。

10

MS m/e(ESI)414(MH⁺-CF₃COOH)実施例 6 3 . (R) - 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 1 5 m l に溶解し、D - プロリンメチルエステル 塩酸塩 1 5 m g 、 トリエチルアミン 5 0 μ l を加えた。8 0 °C にて 1 2 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール 0 . 2 0 m l 、 5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 0 . 2 0 m l に溶解した。室温にて 5 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 4 0 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3 . 4 2 m g を得た。

20

MS m/e(ESI)400(MH⁺-CF₃COOH)実施例 6 4 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 6 3 において、D - プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに DL - アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 6 3 と同様に処理し、標記化合物 1 . 1 2 m g を得た。

30

MS m/e(ESI)374(MH⁺-CF₃COOH)実施例 6 5 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチルオキシ) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 1 5 m l に溶解し、ピリジン - 2 - イルメタノール 2 5 μ l 、 水酸化ナトリウム 5 m g を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 4 0 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 5 8 m g を得た。

40

MS m/e(ESI)394(MH⁺-CF₃COOH)実施例 6 6 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - イソプロポキシ - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 1 5 m l に溶解し、イソプロパノール 0 . 1 0 m l 、 水酸化ナトリウム 5 m g を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニ

50

ウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 2.68 mg を得た。

MS m/e(ESI)345(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 67 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - ブチニルオキシ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 66 において、イソプロパノールを用いる代わりに 2 - ブチン - 1 - オールを用いて実施例 66 と同様に処理し、標記化合物 3.40 mg を得た。

MS m/e(ESI)355(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 68 . [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキシ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] 酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.15 ml に溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル 20 μl、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 4.83 mg を得た。

MS m/e(ESI)391(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 69 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキシ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 2 - メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4.30 mg を得た。

MS m/e(ESI)419(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 70 . 3 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキシ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 3 - メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 3.75 mg を得た。

MS m/e(ESI)419(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 71 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - エチルスルファニル - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにエタンチオールを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4.70 mg を得た。

MS m/e(ESI)347(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 72 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルスルファニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 2 - メルカプトエタノールを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 3.57 mg を得た。

MS m/e(ESI)363(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 73 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

10

20

30

40

50

実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 2 - メルカプトピリジンを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4 . 66 mg を得た。

MS m/e(ESI)396(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 74 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - メチルスルファニル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにメチルメルカプタン (30 %、メタノール溶液) を用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4 . 08 mg を得た。

MS m/e(ESI)333(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 75 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - シクロヘキシルスルファニル - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

10

実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにシクロヘキサントールを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4 . 13 mg を得た。

MS m/e(ESI)401(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 76 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - イソプロピルスルファニル - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 15 ml に溶解し、プロパン - 2 - チオール ナトリウム塩 15 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4 . 56 mg を得た。

20

MS m/e(ESI)361(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 77 . 2 - t - ブチルスルファニル - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 76 において、プロパン - 2 - チオール ナトリウム塩を用いる代わりに 2 - メチル - 2 - プロパンチオール ナトリウム塩を用いて実施例 76 と同様に処理し、標記化合物 2 . 58 mg を得た。

30

MS m/e(ESI)375(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 78 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - メルカプト - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 79 . [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 mg を N - メチルピロリドン 0 . 15 ml に溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル 20 μ l、炭酸カリウム 6 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をエタノール 0 . 20 ml、5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 0 . 20 ml に溶解した。室温にて終夜攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、7 - (2 - ブチニル) - 2 - メルカプト - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e(ESI)319(MH⁺ -CF₃COOH)] を 0 . 96 mg、[7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] 酢酸

40

50

トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e(ESI)377(MH⁺-CF₃COOH)] を 0.61 mg 得た。

実施例 80. 7-(2-ブチニル)-2-エタンスルフィニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、エタンチオール 20 μl、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン 0.30 ml に溶解し、-78 に冷却した。これに m-クロロ過安息香酸 5 mg を加え、-78 にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物 3.21 mg を得た。

10

MS m/e(ESI)363(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 81. 7-(2-ブチニル)-2-エタンスルホニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、エタンチオール 20 μl、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン 0.3 ml に溶解し、-78 に冷却した。これに m-クロロ過安息香酸 10 mg を加え、-78 にて 15 分、続いて 0 にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物 1.19 mg を得た。

20

MS m/e(ESI)379(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 82. 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50 にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 14 mg を得た。このもの 5 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物 4.12 mg を得た。

30

40

MS m/e(ESI)312(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 83. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 176 mg を N-メチルピロリドン 2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 100 mg を加え、50 にて 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮

50

し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 170 mg を得た。このもの 98 mg をテトラヒドロフラン 3 ml、メタノール 2 ml に溶解し、20%アンモニア水溶液 0.5 ml、30%過酸化水素水 0.5 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール溶出分画より、標記化合物 77 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.49(s, 9H)1.83(t, J=1.2Hz, 3H)3.42-3.49(m, 4H)3.58-3.65(m, 4H)3.95(s, 3H)5.01(d, J=2.4Hz, 2H)5.54(br, 1H)7.61(br, 1H)

10

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 77 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、濃縮した。残渣をNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(5:1)溶出分画より標記化合物 49 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.83(t, J=2.4Hz, 3H)3.05-3.07(m, 4H)3.45-3.48(m, 4H)3.94(s, 3H)4.98(s, 2H)5.57(br, 1H)7.65(br, 1H)

20

実施例 84. 7-(2-ブチニル)-2-カルボキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 85. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 12.5 mg をテトラヒドロフラン 0.3 ml、メタノールに 0.2 ml に溶解し、2N-水酸化ナトリウム 0.05 ml を加え、50 にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、7-(2-ブチニル)-2-カルボキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e(ESI)331(MH⁺-CF₃COOH)] 0.44 mg、7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [¹H-NMR(CDCl₃) 1.81(t, J=2.4Hz, 3H)3.54(br, 4H)3.63(s, 3H)3.83(br, 4H)5.02(s, 2H)8.20(s, 1H); MS m/e(ESI)287(MH⁺-CF₃COOH)] 6.4 mg を得た。

30

実施例 86. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

40

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル 500 mg、2-プロモエチルベンゼン 0.38 ml、無水炭酸カリウム 390 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を 50 の油浴中 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物 540 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.19(s, 9H)2.92-2.98(m, 2H)4.19-4.25(m, 2H)5.48(s, 2H)6.11(s, 2H)7.17-7.40(m, 10H)7.54(s, 1H)

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2,6-ジ

50

オキソ - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル

2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - ベンジル - 2 , 6 - ジオキソ - (2 - フェニルエチル) - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル 5 4 0 m g 、 1 0 % パラジウム炭素 5 0 m g 、 酢酸 8 m l の混合物を室温で水素雰囲気下一晩攪拌した。反応液をろ過した後減圧濃縮し、残渣 4 1 0 m g を得た。

この残渣全量、1 - ブロモ - 2 - ブチン 0 . 1 5 m l 、無水炭酸カリウム 3 0 0 m g 、 N , N - ジメチルホルムアミド 5 m l の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣 4 7 0 m g を得た。

この残渣全量、N - クロロコハク酸イミド 1 8 0 m g 、 N , N - ジメチルホルムアミド 5 m l の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 モルチオ硫酸ナトリウム水溶液 0 . 5 m l を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し酢酸エチル - ヘキサンから結晶化して標記化合物 3 8 0 m g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.21(s,9H)1.83(t,J=2Hz,3H)2.92-2.98(m,2H)4.19-4.25(m,2H)5.11(q,J=2Hz,2H)6.05(s,2H)7.18-7.32(m,5H)

c) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 , 6 - ジオキソ - 1 - (2 - フェニルエチル) - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - (2 - ブチニル) - 8 - クロロ - 2 , 6 - ジオキソ - 1 - (2 - フェニルエチル) - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル 3 8 0 m g 、 ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 4 6 0 m g 、 N - メチルピロリドン 0 . 5 m l の混合物を 1 5 0 の油浴中 1 5 分加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル / ヘキサン (1 / 1) に溶解し、少量のシリカゲルを通してろ過、酢酸エチル / ヘキサン (1 / 1) で洗い、ろ液、洗液をあわせて減圧濃縮し、残渣 5 7 0 m g を得た。

この残渣全量、テトラヒドロフラン 5 m l 、メタノール 2 . 5 m l の混合物に水素化ナトリウム 3 3 m g を加え、室温で 3 0 分攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 1 m l を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 3 5 0 m g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.50(s,9H)1.85(t,J=2Hz,3H)2.91-2.98(m,2H)3.37(br.s,4H)3.56-3.62(m,4H)4.15-4.22(m,2H)4.87(q,J=2Hz,2H)7.18-7.35(m,5H)

d) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 1 - (2 - フェニルエチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 , 6 - ジオキソ - 1 - (2 - フェニルエチル) - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 2 9 0 m g 、 オキシ塩化リン 4 m l の混合物を 1 2 0 の油浴中 8 時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 5 m l に溶解した。この溶液を、二炭酸ジ - t - ブチル 2 5 0 m g 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1 0 m l 、テトラヒドロフラン 1 0 m l の混合物中に、氷冷下攪拌しながら滴下した。室温で 4 時間反応した後、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 3 0 - 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィをおこない、次いで 5 0 - 1 0 0 % メタノール / 水で逆相カラムクロマトグラフィをおこない、標記化合物 6 0 m g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

10

20

30

40

50

1.49(s,9H)1.84(t,J=2Hz,3H)3.10-3.16(m,2H)3.40-3.46(m,2H)3.57-3.63(m,4H)4.42-4.49(m,4H)4.94(q,J=2Hz,2H)7.21-7.34(m,5H)

e) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル7mg、メタノール0.5mlの混合物に水素化ナトリウム(60%油性)10mgを加え、室温で20分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸0.5mlを加え室温で30分攪拌した後濃縮した。残渣を20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸含有)で逆相カラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物4.3mgを得た。

10

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.80(br.s,3H)2.85(t,J=7Hz,2H)3.28(br.s,4H)3.48-3.54(m,4H)3.83(s,3H)4.15(t,J=7Hz,2H)4.97(br.s,2H)7.16-7.24(m,3H)7.29(t,J=8Hz,2H)9.08(br.s,2H)

実施例87. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

実施例86e)でメタノールの代わりにエタノールを用いて実施例86e)と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.28(t,J=7Hz,3H)1.80(s,3H)2.86(t,J=7Hz,2H)3.27(br.s,4H)3.46-3.53(m,4H)4.15(t,J=7Hz,2H)4.25(q,J=7Hz,2H)4.97(s,2H)7.17(d,J=7Hz,2H)7.22(t,J=7Hz,1H)7.29(t,J=7Hz,2H)9.04(br.s,2H)

20

実施例88. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例86e)でメタノールの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例86と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.80(s,3H)2.96(t,J=8Hz,2H)3.29(br.s,4H)3.50-3.56(m,4H)3.68(s,3H)4.16(s,2H)4.23(t,J=8Hz,2H)4.99(s,2H)7.24-7.38(m,5H)8.96(br.s,2H)

30

実施例89. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]酢酸エチルエステル 塩酸塩

実施例86e)でメタノールの代わりにグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例86と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.22(t,J=7Hz,3H)1.78(s,3H)2.87(t,J=8Hz,2H)3.26(br.s,4H)3.47(br.s,4H)4.05(d,J=6Hz,2H)4.12(q,J=7Hz,2H)4.21(t,J=8Hz,2H)4.89(br.s,2H)7.17-7.35(m,5H)7.51(t,J=6Hz,1H)8.93(br.s,2H)

実施例90. 2-[7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]アセトアミド 塩酸塩

40

実施例86e)でメタノールの代わりにグリシンアミド 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例86と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.79(s,3H)2.87(t,J=8Hz,2H)3.26(br.s,4H)3.52(br.s,4H)3.84(d,J=5Hz,2H)4.19(t,J=8Hz,2H)4.91(s,2H)7.02(s,1H)7.16-7.40(m,7H)9.08(br.s,2H)

実施例91. N-[7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]-N-メチルアミノ酢酸エチルエステル 塩酸塩

50

実施例 86e) でメタノールの代わりに N-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.17(t, J=7Hz, 3H)1.80(s, 3H)2.76(s, 3H)2.96(t, J=8Hz, 2H)3.28(br. s, 4H)3.46-3.52(m, 4H)3.88(s, 2H)4.09(q, J=7Hz, 2H)4.27(t, J=8Hz, 2H)4.98(s, 2H)7.15-7.30(m, 5H)8.95(br. s, 2H)

実施例 92 . [7 - (2 - ブチニル) - 6 - オキソ - 1 - (2 - フェニルエチル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 86e) でメタノールの代わりにグリコール酸メチルエステルを用いて実施例 86 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.80(s, 3H)2.93(t, J=8Hz, 2H)3.28(br. s, 4H)3.49(br. s, 4H)3.72(s, 3H)4.20(t, J=8Hz, 2H)4.96(s, 2H)5.02(s, 2H)7.20-7.34(m, 5H)8.87(br. s, 2H)

実施例 93 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - (2 - フェニルエチル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン 塩酸塩

実施例 86e) でメタノールの代わりにエチレングリコールを用いて実施例 86 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.80(s, 3H)2.88(t, J=8Hz, 2H)3.29(br. s, 4H)3.49(br. s, 4H)3.71(t, J=6Hz, 2H)4.18(t, J=8Hz, 2H)4.28(t, J=6Hz, 2H)4.97(s, 2H)7.16-7.32(m, 5H)8.90(br. s, 2H)

実施例 94 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - フェニルエチル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン 塩酸塩

実施例 86e) でメタノールの代わりに 50%ジメチルアミン水溶液を用いて実施例 86 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.80(s, 3H)2.60(s, 6H)2.89(t, J=8Hz, 2H)3.28(br. s, 4H)3.49(br. s, 4H)4.26(t, J=8Hz, 2H)4.98(s, 2H)7.06-7.27(m, 5H)8.93(br. s, 2H)

実施例 95 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 , 6 - ジクロロ - 7 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 1.0g、酢酸ナトリウム 580mg、ジメチルスルホキシド 10ml の混合物を、80 の油浴中 24 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 50 - 70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル - ヘキサンで結晶化して標記化合物 800mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.49(s, 9H)1.83(t, J=2Hz, 3H)3.44(br. s, 4H)3.56-3.63(m, 4H)4.94(q, J=2Hz, 2H)

b) 7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.45mg を得た。

MS m/e(ESI)307(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 96 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - ジメチルアミノ - 6 - オキソ - 8 - (

10

20

30

40

50

ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロプリン - 1 - イルメチル]ベンゾニトリル
塩酸塩

a) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 100 mg、2 - シアノベンジルプロマイド 60 mg、無水炭酸カリウム 68 mg、N, N - ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/ヘキサン (1 / 1)、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 30 - 50 % 酢酸エチル/ヘキサンのシリカゲルクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 50 mg を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.49(s, 9H)1.83(t, J=2Hz, 3H)3.43-3.49(m, 4H)3.58-3.64(m, 4H)4.95(q, J=2Hz, 2H)5.72(s, 2H)7.06(d, J=8Hz, 1H)7.39(t, J=8Hz, 1H)7.51(t, J=8Hz, 1H)7.71(d, J=8Hz, 1H)

b) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 2 - ジメチルアミノ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 mg、50 % ジメチルアミン水溶液 20 μl、N, N - ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を 70 % 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物 6.5 mg を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.50(s, 9H)1.81(t, J=2Hz, 3H)2.73(s, 6H)3.38-3.45(m, 4H)3.56-3.64(m, 4H)4.91, (q, J=2 Hz, 2H)5.55(s, 2H)7.07(d, J=8Hz, 1H)7.32(t, J=8Hz, 1H)7.46, (t, J=8Hz, 1H)7.65(d, J=8Hz, 1H)

c) 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - ジメチルアミノ - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロプリン - 1 - イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 2 - ジメチルアミノ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6.5 mg にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えて溶解し、室温で 20 分放置した。反応液を濃縮し、残渣を 20 - 80 % メタノール/水 (0.1 % 濃塩酸含有) で逆相カラムクロマトグラフィー精製し標記化合物 6.4 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.76(s, 3H)2.69(s, 6H)3.28(br. s, 4H)3.51(br. s, 4H)4.91(s, 2H)5.40(s, 2H)7.04(d, J=8 Hz, 1H)7.43(t, J=8Hz, 1H)7.60(t, J=8Hz, 1H)7.83(d, J=8Hz, 1H)8.90(br. s, 2H)

実施例 97 . [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル]酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 96 b) でジメチルアミンの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 96 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.76(s, 3H)3.29(br. s, 4H)3.56(br. s, 4H)3.65(s, 3H)4.12(s, 2H)4.99(s, 2H)5.48(s, 2H)7.10(d, J=8Hz, 1H)7.50(t, J=8Hz, 1H)7.65(t, J=8Hz, 1H)7.92(d, J=8Hz, 1H)8.95(br. s, 2H)

実施例 98 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - メトキシ - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロプリン - 1 - イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

実施例 96 b) でジメチルアミンの代わりにメタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 96 と同様に合成した。

10

20

30

40

50

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.79(s, 3H)3.28(br. s, 4H)3.48-3.56(m, 4H)3.91(s, 3H)4.97(s, 2H)5.32(s, 2H)7.19(d, J=8Hz, 1H)7.48(t, J=8Hz, 1H)7.63(t, J=8Hz, 1H)7.87(d, J=8Hz, 1H)9.05(br. s, 2H)

実施例 99 . [7 - (2 - ブチニル) - 1 - シアノメチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - シアノメチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

実施例 96 b) でジメチルアミンの代わりにプロモアセトニトリルを用いて実施例 96 a) と同様に合成した。 10

¹H-NMR(CDCI₃)

1.49(s, 9H)1.84(t, J=2Hz, 3H)3.43-3.49(m, 4H)3.58-3.63(m, 4H)4.91(q, J=2Hz, 2H)5.18(s, 2H)

b) [7 - (2 - ブチニル) - 1 - シアノメチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 97 において、実施例 96 a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例 99 a) で得られた化合物を用いて、実施例 97 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.80(s, 3H)3.29(br. s, 4H)3.55(br. s, 4H)3.68(s, 3H)4.22(s, 2H)4.98(s, 2H)5.21(s, 2H)8.93(br. s, 2H)

実施例 100 . [1 , 7 - ビス (2 - ブチニル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4 - [1 , 7 - ビス (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

実施例 96 b) で 2 - シアノベンジルプロマイドの代わりに 1 - プロモ - 2 - ブチンを用いて実施例 96 a) と同様に合成した。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.49(s, 9H)1.80(t, J=2Hz, 3H)1.83(t, J=2Hz, 3H)3.40-3.45(m, 4H)3.57-3.62(m, 4H)4.93(q, J=2Hz, 2H)4.98(q, J=2Hz, 2H)

b) [1 , 7 - ビス (2 - ブチニル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 97 において、実施例 96 a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例 100 a) で得られた化合物を用いて、実施例 97 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.79(s, 6H)3.28(br. s, 4H)3.53(br. s, 4H)3.67(s, 3H)4.15(s, 2H)4.83(s, 2H)4.98(s, 2H)9.02(br. s, 2H)

実施例 101 . 1 , 7 - ビス (2 - ブチニル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

実施例 100 で、チオグリコール酸メチルエステルの代わりに、シアン化ナトリウムを用いて実施例 100 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.81(s, 3H)1.82(s, 3H)3.28(br. s, 4H)3.56-3.63(m, 4H)4.95(q, J=2Hz, 2H)5.07(q, J=2Hz, 2H)9.04(br. s, 2H)

実施例 102 . 1 , 7 - ビス (2 - ブチニル) - 2 - メトキシ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン 塩酸塩

実施例 100 で、チオグリコール酸メチルエステルの代わりに、メタノールを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例 100 と同様に合成した。 40

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.75(s, 3H)1.80(s, 3H)3.28(br. s, 4H)3.47-3.55(m, 4H)3.98(s, 3H)4.66(s, 2H)4.96(s, 2H)9.01(br. s, 2H)

実施例 103 . [1 - アリル - 7 - (2 - ブチニル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4 - [1 - アリル - 7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

実施例 96 a) で 2 - シアノベンジルプロマイドの代わりに臭化アリルを用いて実施例 96 a) と同様に合成した。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.49(s, 9H)1.83(t, J=2Hz, 3H)3.38-3.45(m, 4H)3.55-3.63(m, 4H)4.90(d, J=5Hz, 2H)4.93(q, J=2Hz, 2H)5.19-5.29(m, 2H)5.93(ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H)

b) [1 - アリル - 7 - (2 - ブチニル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 97 において、実施例 96 a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例 103 a) で得られた化合物を用いて、実施例 97 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.79(s, 3H)3.27(br. s, 4H)3.48-3.56(m, 4H)3.66(s, 3H)4.12(s, 2H)4.70(d, J=5Hz, 2H)4.98(br. s, 2H)5.07(d, J=17Hz, 1H)5.21(d, J=10Hz, 1H)5.89(ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H)9.07(br. s, 2H)

実施例 104 . 1 - アリル - 7 - (2 - ブチニル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

臭化アリルの代わりにシアン化ナトリウムを用いて実施例 103 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.81(t, J=2Hz, 3H)3.29(br. s, 4H)3.57-3.64(m, 4H)4.81(d, J=5Hz, 2H)5.04-5.10(m, 3H)5.26(d, J=10Hz, 1H)6.00(ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H)9.12(br. s, 2H)

実施例 105 . 1 - アリル - 7 - (2 - ブチニル) - 2 - メトキシ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン 塩酸塩

実施例 103 でチオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、メタノールを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例 103 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.79(t, J=2Hz, 3H)3.27(br. s, 4H)3.48-3.56(m, 4H)3.93(s, 3H)4.55(d, J=5Hz, 2H)4.94-5.02(m, 3H)5.12(d, J=10Hz, 1H)5.87(ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H)9.04(br. s, 2H)

実施例 106 . [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

実施例 96 a) で 2 - シアノベンジルプロマイドの代わりに 2 - プロモエチルメチルエーテルを用いて実施例 96 a) と同様に合成した。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.49(s, 9H)1.83(t, J=2Hz, 3H)3.36(s, 3H)3.39-3.45(m, 4H)3.56-3.61(m, 4H)3.69(t, J=6Hz, 2H)4.50(t, J=6Hz, 2H)4.92(q, J=2Hz, 2H)

b) [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 97 において、実施例 96 a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例 106 a)

10

20

30

40

50

)で得られた化合物を用いて、実施例97と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.80(s,3H)3.25-3.32(m,7H)3.50-3.55(m,4H)3.61(t,J=6Hz,2H)3.67(s,3H)4.14(s,2H)4.25(t,J=6Hz,2H)4.98(s,2H)9.00(br.s,2H)

実施例107. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル

塩酸塩

実施例106で、チオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、シアン化ナトリウムを用いて実施例106と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.81(s,3H)3.25(s,3H)3.29(br.s,4H)3.55-3.64(m,6H)4.34(t,J=5Hz,2H)5.08(s,2H)9.05(br.s,2H)

実施例108. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

実施例106で、チオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、メタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例106と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.79(s,3H)3.23(s,3H)3.27(br.s,4H)3.46-3.55(m,6H)3.94(s,3H)4.13(t,J=6Hz,2H),4.96(s,2H),9.03(br.s,2H)

実施例109. 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

イノシン18.23gをジメチルスルホキシド90mlに溶解し、ベンジルブロマイド16mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル3lに注ぎ、上澄みを除き、析出したオイルを10%塩酸(135ml)に溶解し、70℃に加熱した。4時間攪拌し、室温に冷やした後、5N-水酸化ナトリウム水溶液にてpH7まで中和した。析出した固体をろ取り、乾燥し、標記化合物12.748gを得た。

b) 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン12.748gをN,N-ジメチルホルムアミド150mlに溶解し、N-クロロコハク酸イミド7.9gを加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、7-ベンジル-8-クロロ-1,7-ジヒドロプリン-6-オン6.103gを得た。このものをピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル20gと混合し、150℃に加熱した。1時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール(10:1)溶出分画より、標記化合物1.539gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.39(s,9H)3.07-3.10(m,4H)3.35-3.39(m,4H)5.44(s,2H)7.16-7.18(m,2H)7.22-7.32(m,3H)7.91(s,1H)12.18(s,1H).

c) 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(7-ベンジル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル15mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、水素化ナトリウム10mg、ヨウ化メチル10μlを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液、有機層を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物4.31mgを得た。

10

20

30

40

50

MS m/e(ESI)325(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 1 0 . 7 - ベンジル - 1 - エチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにヨードエタンを用いて実施例 1 0 9 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)339(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 1 1 . [7 - ベンジル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロプリン - 1 - イル] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにプロモ酢酸エチルを用いて実施例 1 0 9 と同様に処理し、標記化合物を得た。

10

MS m/e(ESI)397(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 1 2 . 7 - ベンジル - 1 - (2 - メトキシエチル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりに 2 - メトキシエチルプロマイドを用いて実施例 1 0 9 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)369(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 1 3 . 7 - ベンジル - 1 - (2 - プロピニル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにプロバルギルプロマイドを用いて実施例 1 0 9 と同様に処理し、標記化合物を得た。

20

MS m/e(ESI)349(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 1 4 . 7 - ベンジル - 1 - シアノメチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにプロモアセトニトリルを用いて実施例 1 0 9 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)350(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 1 5 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) 2 - プロモ - 3 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 エチルエステル

30

2 - プロモ - 1 H - イミダゾール - 4 , 5 - ジカルボニトリル [C A S No 5 0 8 4 7 - 0 9 - 1] 1 6 . 8 0 g のエタノール 1 7 0 m l 溶液に硫酸 4 . 5 6 m l を加え、4 8 時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル 5 0 0 m l および水 2 0 0 m l を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を N , N - ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム 1 4 . 1 g および 2 - ブチニルプロマイド 8 . 6 m l を加え、室温で 1 8 時間攪拌した。酢酸エチル 5 0 0 m l を加え、水 3 0 0 m l で 3 回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液 3 0 0 m l で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (9 : 1) 溶出分画より、標記化合物 4 . 0 9 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

40

1.43(t, J=7.2Hz, 3H)1.81(s, 3H)4.47(q, J=7.2Hz, 2H)5.16(s, 2H)

b) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - シアノ - 5 - エトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

2 - プロモ - 3 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 エチルエステル 4 . 0 9 g をピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 7 . 7 0 g と混合し、1 5 0 に加熱した。5 0 分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1) 溶出分画より、標記化合物 4 . 4 7 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.43(t, J=7.2Hz, 3H)1.47(s, 9H)1.82(t, J=2.3Hz, 3H)3.08-3.13(m, 4H)3.57-3.61(m, 4H)4

50

.44(q, J=7.2Hz, 2H)4.89(q, J=2.3Hz, 2H)

c) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - チオカルバモイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - シアノ - 5 - エトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.80 g のエタノール 20 ml 溶液に硫化アンモニウム 50 % 水溶液 5 ml を加え、14時間 60 で加熱した。酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 0.58 g を得た。

10

¹H-NMR(CDCl₃)

1.43(t, J=7.2Hz, 3H)1.48(s, 9H)1.82(t, J=2.3Hz, 3H)3.12-3.16(m, 4H)

3.54-3.59(m, 4H)4.44(q, J=7.2Hz, 2H)4.89(q, J=2.3Hz, 2H)7.41(br. s, 1H)8.88(br. s, 1H)

d) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - メチルスルファニルカルボニイミドイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - チオカルバモイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.58 g のジクロロエタン 20 ml 溶液にテトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム 0.235 を加え、室温で18時間攪拌した。ジクロロメタン 50 ml を加え、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 0.55 g を得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃)

1.41(t, J=7.2Hz, 3H)1.47(s, 9H)1.81(t, J=2.3Hz, 3H)2.39(s, 3H)3.12-3.16(m, 4H)3.56-3.59(m, 4H)4.42(q, J=7.2Hz, 2H)4.80(q, J=2.3Hz, 2H)

e) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - メチルスルファニルカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - メチルスルファニルカルボニイミドイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.55 g のエタノール 30 ml 溶液に 2 N 塩酸水溶液 5 ml を加え、5時間 60 で加熱した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル 25 ml および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチル 25 ml で抽出し、有機層を合わせ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を含んでいる塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.10 ml および二炭酸ジ - t - ブチル 0.256 g を加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチル 25 ml を加え、0.1 N 塩酸 10 ml、水素炭酸ナトリウムの飽和水溶液 10 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1) 溶出分画より、標記化合物 0.15 g を得た。

30

40

¹H-NMR(CDCl₃)

1.43(t, J=7.2Hz, 3H)1.48(s, 9H)1.81(t, J=2.3Hz, 3H)2.40(s, 3H)3.16-3.20(m, 4H)3.55-3.59(m, 4H)4.35(q, J=7.1Hz, 2H)4.80(q, J=2.3Hz, 2H)

f) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

0 で 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - メチルスルファニルカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.265 g のエタノール 8 ml 溶液に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加え、室温で4時間攪拌した。更に酢酸水銀 (II) 0.

50

187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加えた後、15 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 100 ml および 0.5 N 塩酸 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1) 溶出分画より、原料を 0.172 g 回収し、ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 4) 溶出分画より、標記化合物 0.061 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.42(t, J=7.1Hz, 3H)1.48(s, 9H)1.81(t, J=2.3Hz, 3H)3.17-3.21(m, 4H)3.41(t, J=4.8Hz, 1H)3.56-3.60(m, 4H)4.36(q, J=7.1Hz, 2H)4.75(d, J=4.8Hz, 2H)4.81(q, J=2.3Hz, 2H)

g) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 10

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.061 g のジクロロメタン 2 ml 溶液に二酸化マンガン 0.120 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (7 : 3) 溶出分画より、標記化合物 0.055 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.42(t, J=7.1Hz, 3H)1.48(s, 9H)1.82(t, J=2.3Hz, 3H)3.23-3.26(m, 4H)3.55-3.59(m, 4H)4.45(q, J=7.1Hz, 2H)4.89(q, J=2.3Hz, 2H)10.36(s, 1H)

h) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 20

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.055 g のエタノール 2.5 ml 溶液にメチルヒドラジン 0.05 ml を加え、80 で 15 時間、更に 130 で 1 時間加熱した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) 溶出分画より、標記化合物 0.035 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.52(s, 9H)1.83(t, J=2.3Hz, 3H)3.38-3.42(m, 4H)3.61-3.64(m, 4H)3.85(s, 3H)5.09(q, J=2.3Hz, 2H)8.13(s, 1H)

MS m/e(ESI)387.4(MH⁺)

i) 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩 30

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.0351 g のジクロロメタン 0.4 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 0.4 ml を加え、1 時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0295 g を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.83(t, J=2.3Hz, 3H)3.45-3.49(m, 4H)3.65-3.69(m, 4H)3.83(s, 3H)5.15(q, J=2.3Hz, 2H)8.20(s, 1H)

MS m/e(ESI)287.09(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 116. 5 - ベンジルオキシメチル - 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩 40

a) 5 - ベンジルオキシメチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド 50

5 - ベンジルオキシメチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン [CAS No 82137-50-6] (R . Paul Gagnier , Michael J . Halat and Brian A . Otter Journal of Heterocyclic Chemistry , 21 , p 481 , 1984 ; アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハラト、ブライアン・エイ・オッター ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、21、481頁、1984) 3 . 04 g のジクロロメタン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2 . 08 g、N , N - ジメチルスルファモイルクロライド 2 . 80 および 4 - ジメチルアミノピリジン 0 . 22 g を加え、4 時間加熱還流した。酢酸エチル 250 ml を加え、1 N 塩酸水溶液 50 ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 3) 溶出分画より、標記化合物 2 . 86 g を得た。

10

¹H-NMR(CDCl₃)

2.98(s,6H)4.77(s,2H)5.74(s,2H)7.30-7.39(m,5H)8.21(s,1H)8.46(s,1H)

b) 5 - ベンジルオキシメチル - 2 - クロロ - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド

窒素雰囲気下、-78 で 5 - ベンジルオキシメチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド 3 . 34 g のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に n - ブチルリチウム 5 . 3 ml (2 . 0 モルシクロヘキサン溶液) を加え、1 時間 - 78 で攪拌した後、ヘキサクロロエタン 3 . 26 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの 5 % 水溶液 25 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で抽出した。有機層を水 25 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 25 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 3) 溶出分画より、標記化合物 2 . 31 g を得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃)

3.12(s,6H)4.77(s,2H)5.70(s,2H)7.30-7.39(m,5H)8.48(s,1H)

c) 4 - (6 - ベンジルオキシメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

30

窒素雰囲気下、5 - ベンジルオキシメチル - 2 - クロロ - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド 2 . 31 g およびピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 4 . 49 g を 150 で 2 時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物 1 . 94 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

3.54-3.58(m,4H)3.71-3.75(m,4H)4.68(m,2H)5.65(s,2H)7.25-7.35(m,5H)8.21(s,1H)12.58(br.s,1H)

d) 4 - [6 - ベンジルオキシメチル - 1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

40

4 - (6 - ベンジルオキシメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 216 g の N , N - ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に炭酸カリウム 0 . 74 g および 2 - ブチニルプロマイド 0 . 078 g を加えた。16 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50 ml を加え、有機層を水 20 ml で三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 0 . 139 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

50

1.50(s,9H)1.86(t,J=2.3Hz,3H)3.38-3.44(m,4H)3.61-3.66(m,4H)4.72(s,2H)5.10(q,J=2.3Hz,2H)5.65(s,2H)7.25-7.38(m,5H)8.18(s,1H)

e) 5 - ベンジルオキシメチル - 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [6 - ベンジルオキシメチル - 1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 0 7 3 g を実施例 1 1 5 i) と同様に処理し、精製して、標記化合物 0 . 0 0 4 3 g を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.83(t,J=2.3Hz,2H)3.45-3.49(m,4H)3.65-3.69(m,4H)4.69(s,2H)5.15(q,J=2.3Hz,2H)5.64(s,2H)7.17-7.32(m,5H)8.20(s,1H)

MS m/e(ESI)393.28(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 1 7 . 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

窒素雰囲気下、4 - [6 - ベンジルオキシメチル - 1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 1 2 3 g のジクロロメタン 8 m l 溶液を - 7 8 に冷却し、三塩化ほう素 1 . 9 m l (1 . 0 モルジクロロメタン溶液) を加えた。 - 7 8 で 5 時間攪拌した後、ジクロロメタン - メタノールの 1 : 1 混合溶媒 1 0 m l を加え、 - 7 8 で更に 2 時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール 1 0 m l を加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン 3 m l に溶解し、2 時間過熱還流した。この溶液 0 . 3 m l を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 0 0 5 g を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.83(t,J=2.3Hz,3H)3.45-3.49(m,4H)3.65-3.69(m,4H)5.16(q,J=2.3Hz,2H)8.21(s,1H)

MS m/e(ESI)273.16(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 1 8 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンツアミド

塩酸塩

a) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - カルバモイルフェノキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 2 0 0 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 2 . 0 m l に溶解し、サリチルアミド 8 5 m g 、炭酸カリウム 1 2 9 m g を加え、1 0 0 にて 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、5 . 0 m l の水を加えた。室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エーテルにて洗浄し、標記化合物を 2 2 1 m g (8 9 %) 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.43(s,9H)1.79(t,J=2.5Hz,3H)3.23-3.27(m,4H)3.36(s,3H)3.48-3.52(m,4H)4.95(q,2.5Hz,2H)6.59(td,J=8.0,1.0Hz,1H)6.63(dd,J=8.0,1.0Hz,1H)7.14(ddd,J=8.0,7.5,2.0Hz,1H)7.80(dd,J=7.5,2.0Hz,1H)

MS m/e(ESI)522(MH⁺)

b) 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イルオキシ] ベンツアミド 塩酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - カルバモイルフェノキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 2 1 0 m g にメタノール 3 . 5 m l 、 4 N 塩酸 - 酢酸エチル溶液を 2 .

10

20

30

40

50

1 ml 加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液に窒素ガスを吹き付けて濃縮した。得られた残渣をエタノール、酢酸エチルで洗浄して、標記化合物を177 mg (96%) 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.82(t, J=2.3Hz, 3H)3.28-3.32(m, 4H)3.48(s, 3H)3.54-3.58(m, 4H)5.04(q, 2.3Hz, 2H)6.96(br. t, J=7.0Hz, 1H)6.99(br. d, J=8.0Hz, 1H)7.46(ddd, J=8.0, 7.0, 1.5Hz, 1H)7.93(br. d, J=8.0Hz, 1H)

MS m/e(ESI)422(MH⁺-HCl)

実施例 119 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

a) 5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

10

室温で5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン[CAS No 76756-58-6](Shih-Fong Chen and Raymond P. Panzica Journal of Organic Chemistry 46, p2467, 1981;シー・フong・チェン、レーモンド・ピー・パンジカ ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリ 46, 2467頁, 1981)78.8gをジクロロメタン2.5lに懸濁させ、トリエチルアミン78.8を加えた。トリチルクロライド176gを加え、3時間攪拌した。酢酸エチル7.5lを加え、水3lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液3lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(20:80から0:100)溶出分画より、標記化合物136.5gを得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃)

3.79(s, 3H)6.92(s, 1H)7.07-7.13(m, 6H)7.32-7.40(m, 9H)7.87(s, 1H)

b) 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

窒素の雰囲気下、-75で5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン68.3gのテトラヒドロフラン4l溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド220ml(1.0モルテトラヒドロフラン溶液)を加え、-75で1時間攪拌した後、ヘキサクロロエタン82.3gのテトラヒドロフラン200ml溶液を加え、-20まで昇温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液5lを加え、酢酸エチル4lで抽出した。有機層を水5lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液5lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテル150mlに懸濁させ、濾取し、t-ブチルメチルエーテル100mlで二回洗浄した。標記化合物69.7gを得た。

30

¹H-NMR(CDCl₃)

3.78(s, 3H)5.81(s, 1H)7.25-7.27(m, 6H)7.28-7.38(m, 9H)

c) 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン69.7gとピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル153.4gを混ぜ、窒素の雰囲気下で攪拌しながら100まで加熱した。反応液が回転しやすくなったら温度を150まで上げ、この温度で1時間反応させた。反応液を冷却した後、t-ブチルメチルエーテル250mlに分散させ、懸濁物を濾取した。t-ブチルメチルエーテル200mlで2回、水200mlで3回、また再びt-ブチルメチルエーテル200mlで2回洗浄し、乾燥した後、標記化合物50.3gを得た。

40

¹H-NMR(CDCl₃)

1.50(s, 9H)3.56-3.62(m, 4H)3.73-3.80(m, 4H)3.87(s, 3H)8.16(s, 1H)12.65(br. s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

50

窒素雰囲気下、15 で4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル88.4gのN,N-ジメチルホルムアミド5.5l溶液に炭酸カリウム43.9gおよび2-ブチニルプロマイド27.8mlを順次加えた。反応液を室温で22時間攪拌した後、水10lに注ぎ、酢酸エチル5lで抽出した。有機層を水5lで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液5lで順次洗浄し、水層を酢酸エチル3lで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2から3:7)溶出分画より、標記化合物54.3gを得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.52(s,9H)1.83(t,J=2.3Hz,3H)3.38-3.42(m,4H)3.61-3.64(m,4H)3.85(s,3H)5.09(q,J=2.3Hz,2H)8.13(s,1H)

e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル54.3gのジクロロメタン200ml溶液にトリフルロ酢酸200mlを加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル500mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム10%水溶液1lを少しずつ加えた。追加後、酢酸エチル1lおよび水酸化ナトリウム5N水溶液500mlを加え、有機層を分取した。その後さらに水層をジクロロメタン1lで5回抽出した。有機層を合わせ、水酸化ナトリウム2N水溶液500mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物30.5gの結晶を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.84(t,J=2.3Hz,3H)3.05-3.09(m,4H)3.38-3.44(m,4H)3.85(s,3H)5.06(q,J=2.3Hz,2H)8.13(s,3H)

実施例119-2 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トルエン-4-スルホン酸塩

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン98.7gをエタノール1mlに溶解し攪拌下、p-トルエンスルホン酸1水和物101mgのエタノール1ml溶液を加え、氷冷下2時間攪拌した。析出物を濾取し、50 で1時間減圧乾燥し標記化合物153.2mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.79(t,J=2Hz,3H)2.27(s,3H)3.25-3.35(m,4H)3.50-3.54(m,4H)3.70(s,3H)5.13(d,J=2Hz,2H)7.10(d,J=8Hz,2H)7.47(d,J=8Hz,2H)8.25(s,1H)8.79(br.s,2H)

また、この標記化合物107.95mgを用いてアセトンより再結晶し、標記化合物84.9mgの結晶を得た。

実施例120 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルロ酢酸塩

a) 3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

3-カルボキシピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル5.01gのt-ブタノール10ml溶液にジイソプロピルエチルアミン1.84gおよびジフェニルホスホリルアジド4.71gを加え、窒素雰囲気下、60 で18時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル150mlを加えた。有機層を5%硫酸水溶液100ml、5%炭酸水素ナトリウム水溶液100ml、水100mlおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。

10

20

30

40

50

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1) 溶出分画より、標記化合物 1 . 8 8 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.45(s,9H)1.45-1.72(m,3H)1.82-1.87(br.s,1H)3.09-3.30(br.s,2H)3.58(br.s,2H)3.82-3.98(br.s,1H)4.24(t,J=7.2Hz,1H)4.27-4.48(br.s,2H)4.52-4.59(br.s,1H)7.32(dd,J=10.3,10.0Hz,2H)7.39(t,J=10.0Hz,2H)7.59(d,J=10.0Hz,2H)7.75(d,J=10.3Hz,2H)

b) ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 t - ブチルエステル

3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン - 1 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル 1 . 8 8 g のエタノール 2 5 0 m l 溶液にジエチルアミン 2 5 m l を加え、18時間室温で攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をトルエン 1 5 0 m l およびクエン酸 1 0 % 水溶液 1 0 0 m l に溶解した。水層を 5 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン 1 0 0 m l で 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 0 . 7 9 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.45(s,9H)1.41-1.53(m,2H)1.65-1.72(m,1H)1.79-1.86(m,1H)2.48-2.56(m,1H)2.64-2.70(m,1H)2.78-2.86(m,1H)3.06(dd,J=12.0,4.0Hz,1H)3.48-3.62(br.s,1H)4.71-4.88(br.s,1H)

c) 2 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

2 - クロロ - 5 - メチル - 1 - トリチル - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン 0 . 0 2 0 g およびピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 4 0 g を混ぜ、窒素の雰囲気下、150 で 1 時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、[1 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 1 6 g を得た。これの 0 . 0 0 8 0 g を N , N - ジメチルホルムアミド 0 . 6 m l に溶解し、炭酸カリウム 0 . 0 0 3 8 g および 2 - ブチニルプロマイド 0 . 0 0 3 m l を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 1 m l および水 1 m l に分散し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン 0 . 5 m l に溶解し、トリフルオロ酢酸 0 . 5 m l を加えた。1時間後、反応液を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 0 0 4 6 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.74-1.80(br.s,1H)1.82(br.s,3H)1.96-2.19(br.m,3H)3.43-3.79(br.m,5H)3.86(s,3H)5.05(br.d,J=16.0Hz,1H)5.23(br.d,J=16.0Hz,1H)8.15(s,1H)

実施例 1 2 1 2 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 3 - (3 - メチル - 2 - プテニル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

[1 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 0 8 0 g および 4 - プロモ - 2 - メチル - 2 - プテン 0 . 0 0 4 m l を用いて実施例 1 2 0 と同様に標記化合物 0 . 0 0 3 4 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.66-1.74(br.s,1H)1.76(s,3H)1.80(s,3H)1.96-2.20(br.m,3H)3.20-3.79(br.m,5H)3.85(s,3H)4.90-5.05(m,2H)5.37-5.42(m,1H)8.15(s,1H)

実施例 1 2 2 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンツアミド

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - カルバモイルフェノキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 5 3 . 0 g をトリフルオロ酢酸 1 6 0 m l に溶解し、室温にて 1 時間攪

10

20

30

40

50

拌した。反応液に2 M水酸化ナトリウム水溶液1250 mlを滴下し、室温にて1時間50分攪拌した。白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エタノールにて洗浄し、60で一晩乾燥し標記化合物を42.8 g得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.78(t, J=2.4Hz, 3H)2.82-2.86(m, 4H)3.18-3.22(m, 4H)3.36(s, 3H)4.91(q, J=2.4Hz, 2H)6.58(td, J=8.4, 1.2Hz, 1H)6.63(dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H)7.14(ddd, J=8.0, 7.2, 2.0Hz, 1H)7.80(dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H)

MS m/e(ESI)422(MH⁺)

実施例 123. 7-(2-ブチニル)-2-(3-ヒドロキシプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン
トリフルオロ酢酸塩

10

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル7 mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15 mlに溶解し、3-メルカプト-1-プロパノール20 μl、炭酸カリウム6 mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣に5 N塩酸水溶液0.5 mlを加え、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物3.15 mgを得た。

MS m/e(ESI)377(MH⁺-CF₃COOH)

20

実施例 124. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン
トリフルオロ酢酸塩

実施例123において、3-メルカプト-1-プロパノールの代わりに、1-メルカプト-2-プロパノールを用いて実施例123と同様に処理し、標記化合物1.70 mgを得た。

MS m/e(ESI)377(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 125. 7-(2-ブチニル)-2-(2,3-ヒドロキシプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン
トリフルオロ酢酸塩

30

実施例123において、3-メルカプト-1-プロパノールの代わりに、3-メルカプト-1,2-プロパンジオールを用いて実施例123と同様に処理し、標記化合物2.63 mgを得た。

MS m/e(ESI)393(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 126. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]プロピオン酸
トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル7 mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15 mlに溶解し、3-メルカプトプロピオン酸20 μl、炭酸カリウム6 mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.40 mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物4.60 mgを得た。

40

MS m/e(ESI)391(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 127. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]プロピオン酸
トリフルオロ酢酸塩

実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、2-メルカプトプロピ

50

オン酸を用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 6 . 1 0 m g を得た。

MS m/e(ESI)391(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 2 8 . 2 - s - ブチルスルファニル - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、ブタン - 2 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 4 . 6 8 m g を得た。

MS m/e(ESI)375(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 2 9 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - プロピルスルファニル - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、プロパン - 1 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 4 . 6 1 m g を得た。

MS m/e(ESI)361(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 3 0 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - シクロペンチルスルファニル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、シクロペンタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 5 . 1 5 m g を得た。

MS m/e(ESI)387(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 3 1 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - ドデシルスルファニル - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、ドデカン - 1 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 4 . 9 6 m g を得た。

MS m/e(ESI)487(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 3 2 . 2 - (2 - アミノエチルスルファニル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、2 - アミノエタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 3 . 9 8 m g を得た。

MS m/e(ESI)362(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 3 3 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (チオフェン - 2 - イルスルファニル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、チオフェン - 2 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 5 . 1 1 m g を得た。

MS m/e(ESI)401(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 3 4 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 2 . 5 4 m g を得た。

MS m/e(ESI)386(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 3 5 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イルスルファニル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、ピリジン - 4 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 0 . 7 7 m g を得た。

MS m/e(ESI)396(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 3 6 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - フェニルスルファニル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

10

20

30

40

50

実施例 1 2 6 において、3 -メルカプトプロピオン酸の代わりに、ベンゼンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 1 . 4 4 m g を得た。

MS m/e(ESI)395(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 3 7 . (R) - 2 - アミノ - 3 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 -メルカプトプロピオン酸の代わりに、L -システインを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 4 . 3 8 m g を得た。

MS m/e(ESI)406(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 3 8 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - メチルプロピルスルファニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

10

実施例 1 2 6 において、3 -メルカプトプロピオン酸の代わりに、2 -メチルプロパン - 1 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 4 . 5 2 m g を得た。

MS m/e(ESI)375(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 3 9 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (1 , 2 - ジメチルプロピルスルファニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 -メルカプトプロピオン酸の代わりに、3 -メチルブタン - 2 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 3 . 0 3 m g を得た。

20

MS m/e(ESI)389(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 4 0 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イルスルファニル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 -メルカプトプロピオン酸の代わりに、ピリミジン - 2 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 3 . 6 0 m g を得た。

MS m/e(ESI)397(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 4 1 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

30

実施例 1 2 6 において、3 -メルカプトプロピオン酸の代わりに、1 H - イミダゾール - 2 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 5 . 7 5 m g を得た。

MS m/e(ESI)385(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 4 2 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (チアゾール - 2 - イルスルファニル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 -メルカプトプロピオン酸の代わりに、チアゾール - 2 - チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 3 . 8 6 m g を得た。

MS m/e(ESI)402(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 4 3 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (フラン - 2 - イルメチルスルファニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

40

実施例 1 2 6 において、3 -メルカプトプロピオン酸の代わりに、(フラン - 2 - イル) メタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 4 . 8 4 m g を得た。

MS m/e(ESI)399(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 4 4 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 -メルカプトプロピオン酸の代わりに、2 -メルカプトアセトアミドを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 1 . 8 6 m g を得た。

50

MS m/e(ESI)376(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 4 5 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチルスルファニル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、(チオフェン - 2 - イル) メタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 3 . 3 5 m g を得た。

MS m/e(ESI)415(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 4 6 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - [1 - (チオフェン - 2 - イル) エチルスルファニル] - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3 - メルカプトプロピオン酸の代わりに、1 - (チオフェン - 2 - イル) エタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 0 . 5 1 m g を得た。

MS m/e(ESI)429(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 4 7 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 5 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 1 5 m l に溶解し、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオール 1 0 m g 、炭酸カリウム 8 m g を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 4 0 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3 . 7 5 m g を得た。

MS m/e(ESI)399(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 4 8 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イルスルファニル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、4 - メチルピリミジン - 2 - チオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 4 . 0 0 m g を得た。

MS m/e(ESI)411(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 4 9 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピラジン - 2 - イルスルファニル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、ピラジン - 2 - チオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 4 . 0 0 m g を得た。

MS m/e(ESI)411(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 5 0 . 2 - (ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、ベンゾチアゾール - 2 - チオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 0 . 0 7 m g を得た。

MS m/e(ESI)452(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 1 5 1 . 2 - (1 H - ベンツイミダゾール - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン -

10

20

30

40

50

6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、1 H - ベンツイミダゾール - 2 - チオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 3 . 1 8 m g を得た。

MS m/e(ESI)435(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 5 2 . 2 - (5 - アミノ - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、5 - アミノ - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - チオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 3 . 6 2 m g を得た。

MS m/e(ESI)418(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 5 3 . 6 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] ニコチン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、6 - メルカプトニコチン酸を用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 1 . 0 1 m g を得た。

MS m/e(ESI)440(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 5 4 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (4 - メトキシフェニルスルファニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、4 - メトキシベンゼンチオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 4 . 1 4 m g を得た。

MS m/e(ESI)425(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 5 5 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニルスルファニル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、4 - ニトロベンゼンチオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 1 . 5 2 m g を得た。

MS m/e(ESI)440(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 5 6 . N - [2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] エチル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、N - (2 - メルカプトエチル) アセトアミドを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 2 . 3 9 m g を得た。

MS m/e(ESI)404(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 5 7 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (5 - メチル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、5 - メチル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - チオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 1 . 2 4 m g を得た。

MS m/e(ESI)417(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 5 8 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イルスルファニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

10
20
30
40

実施例 147 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 3 . 1 1 m g を得た。

MS m/e(ESI)425(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 159 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルスルファニル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、4 - メチルチアゾール - 2 - チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 4 . 0 1 m g を得た。

MS m/e(ESI)416(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 160 . 2 - (ベンツオキサゾール - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、ベンツオキサゾール - 2 - チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 0 . 8 4 m g を得た。

MS m/e(ESI)436(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 161 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ([1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、[1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 1 . 9 5 m g を得た。

MS m/e(ESI)403(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 162 . 2 - アリルスルファニル - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、アリルメルカプタンを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 2 . 8 5 m g を得た。

MS m/e(ESI)359(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 163 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (3 - メチルスルファニルフェニルアミノ) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、3 - メチルスルファニルフェニルアミンを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 1 . 3 2 m g を得た。

MS m/e(ESI)424(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 164 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (チオモルフォリン - 4 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、チオモルフォリンを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 5 . 3 3 m g を得た。

MS m/e(ESI)388(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 165 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニル] - 2 - メチルプロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールの代わりに、2 - メルカプト - 2 - メチルプロピオン酸を用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 1 . 6 3 m g を得た。

10

20

30

40

50

MS m/e(ESI)405(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 166 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (N - イソプロピルメチルアミノ) - 1 -
メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフル
オロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ
- 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 mg を
1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 15 ml に溶解し、N - イソプロピルメチルアミン 30
μl を加えた。80 にて 12 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。
この残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 60 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。
残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリ
フルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1 . 66 mg を得た。

10

MS m/e(ESI)358(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 167 . 3 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラ
ジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]ベンゾニトリル
トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ
- 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 5 mg を
1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 2 ml に溶解し、3 - シアノフェノール 5 mg、水素化
ナトリウム 8 mg を加え、90 にて 3 時間攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸
エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残
残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリ
フルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1 . 02 mg を得た。

20

MS m/e(ESI)404(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 168 . 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラ
ジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]ベンゾニトリル
トリフルオロ酢酸塩

実施例 167 において、3 - シアノフェノールの代わりに、4 - シアノフェノールを用い
て実施例 167 と同様に処理し、標記化合物 2 . 76 mg を得た。

MS m/e(ESI)404(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 169 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) -
2 - (3 - トリルオキシ) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

30

実施例 167 において、3 - シアノフェノールの代わりに、3 - メチルフェノールを用い
て実施例 167 と同様に処理し、標記化合物 3 . 14 mg を得た。

MS m/e(ESI)393(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 170 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (2 - メチルスルファニルフ
エノキシ) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリ
フルオロ酢酸塩

実施例 167 において、3 - シアノフェノールの代わりに、2 - メチルスルファニルフェ
ノールを用いて実施例 167 と同様に処理し、標記化合物 3 . 50 mg を得た。

MS m/e(ESI)425(MH⁺-CF₃COOH)

40

実施例 171 . 3 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラ
ジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]安息香酸 トリ
フルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ
- 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 5 mg、
3 - ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル 10 mg を N - メチルピロリドン 0 . 2 ml に
溶解し、水素化ナトリウム 8 mg を加えた。90 にて 3 時間攪拌し、反応液に 1 N - 塩酸
を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をエタノール 0 . 4 ml、5 N
- 水酸化ナトリウム水溶液 0 . 1 ml に溶解し、50 にて終夜攪拌した。反応液に 1 N
- 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶

50

解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物1.09mgを得た。

MS m/e(ESI)423(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 172. 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2 - イルオキシ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 171 において、3 - ヒドロキシ安息香酸の代わりに、4 - ヒドロキシ安息香酸エチルエステルを用いて実施例 171 と同様に処理し、標記化合物 1.55 mg を得た。

MS m/e(ESI)423(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 173. 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - トリルオキシ) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 7 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.2 ml に溶解し、2 - メチルフェノール 5 mg、炭酸カリウム 8 mg を加え、90 にて 5 時間攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 4.40 mg を得た。

MS m/e(ESI)393(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 174. 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (4 - トリルオキシ) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2 - メチルフェノールの代わりに、4 - メチルフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 3.95 mg を得た。

MS m/e(ESI)393(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 175. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2 - メチルフェノールの代わりに、2 - メトキシフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 5.24 mg を得た。

MS m/e(ESI)409(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 176. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (3 - メトキシフェノキシ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2 - メチルフェノールの代わりに、3 - メトキシフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 2.84 mg を得た。

MS m/e(ESI)409(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 177. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2 - メチルフェノールの代わりに、4 - メトキシフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 5.61 mg を得た。

MS m/e(ESI)409(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 178. 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2 - イルオキシ]ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2 - メチルフェノールの代わりに、4 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4.21 mg を得た。

MS m/e(ESI)458(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 179. 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] - 3 - メトキシ
ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2 - メチルフェノールの代わりに、4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンゾニトリルを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4 . 24 mg を得た。

MS m/e(ESI)434(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 180 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]ベンゾニトリル
トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2 - メチルフェノールの代わりに、2 - シアノフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 5 . 26 mg を得た。

10

MS m/e(ESI)404(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 181 . 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]ベンツアミド
トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2 - メチルフェノールの代わりに、4 - ヒドロキシベンツアミドを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4 . 80 mg を得た。

MS m/e(ESI)422(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 182 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]安息香酸エチル
エステル トリフルオロ酢酸塩

20

実施例 173 において、2 - メチルフェノールの代わりに、2 - ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4 . 38 mg を得た。

MS m/e(ESI)451(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 183 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イルオキシ) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2 - メチルフェノールの代わりに、ピリミジン - 2 - オールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 1 . 12 mg を得た。

MS m/e(ESI)381(MH⁺ - CF₃COOH)

30

実施例 184 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2 - メチルフェノールの代わりに、4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - オールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 0 . 66 mg を得た。

MS m/e(ESI)409(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 185 . 3 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]ベンツアミド
トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 mg、3 - ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル 10 mg を N - メチルピロリドン 0 . 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加えた。90 にて 3 時間攪拌し、反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をアンモニア (7 N メタノール溶液) 1 . 0 ml に溶解し、50 にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1 . 91 mg を得た。

40

MS m/e(ESI)422(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 186 . 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラ

50

ジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 7 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 2 m l に溶解し、4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸 8 m g、炭酸カリウム 8 m g を加え、1 0 0 にて 2 時間攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2 . 7 1 m g を得た。

10

MS m/e(ESI)451(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 8 7 . 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] - 3 - フルオロ安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 8 6 において、4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸の代わりに、3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例 1 8 6 と同様に処理し、標記化合物 3 . 4 9 m g を得た。

MS m/e(ESI)441(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 8 8 . [4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]フェニル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

20

実施例 1 8 6 において、4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸の代わりに、(4 - ヒドロキシフェニル) 酢酸を用いて実施例 1 8 6 と同様に処理し、標記化合物 3 . 4 5 m g を得た。

MS m/e(ESI)437(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 8 9 . [2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]フェニル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 8 6 において、4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸の代わりに、(2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸を用いて実施例 1 8 6 と同様に処理し、標記化合物 1 . 3 4 m g を得た。

30

MS m/e(ESI)437(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 9 0 . 2 - (2 - アセチルフェノキシ) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 8 6 において、4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸の代わりに、1 - (2 - ヒドロキシフェニル) エタノンを用いて実施例 1 8 6 と同様に処理し、標記化合物 1 . 9 9 m g を得た。

MS m/e(ESI)421(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 9 1 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

40

実施例 1 8 6 において、4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸の代わりに、2 , 6 - ジフルオロフェノールを用いて実施例 1 8 6 と同様に処理し、標記化合物 5 . 2 6 m g を得た。

MS m/e(ESI)415(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 1 9 2 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - ペンタフルオロフェノキシ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 8 6 において、4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸の代わりに、2 , 3

50

、4、5、6 - ペンタフルオロフェノールを用いて実施例186と同様に処理し、標記化合物5.61mgを得た。

MS m/e(ESI)469(MH⁺-CF₃COOH)

実施例193. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェノキシ]-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル30mgを1-メチル-2-ピロリドン1mlに溶解し、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリドン15mg、炭酸カリウム11mgを加え、100にて2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解して濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物23.7mgを得た。

10

MS m/e(ESI)476(MH⁺-CF₃COOH)

実施例194. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-N-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

2-ヒドロキシ-N-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ベンツアミドを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物3.05mgを得た。

20

MS m/e(ESI)533(MH⁺-CF₃COOH)

実施例195. 5-アセチル-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、5-アセチルサリチルアミドを用いて、実施例193と同様に処理し、標記化合物0.82mgを得た。

MS m/e(ESI)464(MH⁺-CF₃COOH)

実施例196. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、チオサリチル酸を用いて、実施例193と同様に処理し、標記化合物0.70mgを得た。

MS m/e(ESI)439(MH⁺-CF₃COOH)

実施例197. 6-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]ニコチンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、6-アミノニコチンアミドを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物1.43mgを得た。

40

MS m/e(ESI)422(MH⁺-CF₃COOH)

実施例198. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ピリジン-2-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、3-ヒドロキシピコリンアミドを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物1.44mgを得た。

MS m/e(ESI)423(MH⁺-CF₃COOH)

実施例199. N-t-ブチル-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ

50

] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、2 - アミノ - N - t - ブチルベンツアミドを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 0.87 mg を得た。

MS m/e(ESI)477(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 200、201 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2 - イルアミノ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、2 - アミノベンツアミドを用いて実施例 193 と同様に処理し、極性側標記化合物 1.36 mg、非極性側標記化合物 0.39 mg を得た。 10

MS m/e(ESI)477(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 202 . N - [3 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2 - イルオキシ]フェニル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、3 - アセトアミドフェノールを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 10.79 mg を得た。

MS m/e(ESI)436(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 203 . N - [4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2 - イルオキシ]フェニル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩 20

実施例 193 において、1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、4 - アセトアミドフェノールを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 11.38 mg を得た。

MS m/e(ESI)436(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 204 . 2 - [N - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2 - イル]メチルアミノ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、N - メチルアントラニル酸を用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 3.48 mg を得た。 30

MS m/e(ESI)436(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 205 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2 - イルオキシ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、サリチル酸を用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 25.75 mg を得た。

MS m/e(ESI)423(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 206 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2 - イルアミノ]ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩 40

実施例 193 において、1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、2 - アミノベンゼンスルホンアミドを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 0.91 mg を得た。

MS m/e(ESI)457(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 207 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2 - イルスルファニル]安息香酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、チオ 50

サリチル酸エチルを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 0.66 mg を得た。

MS m/e(ESI)467(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 208 . 3 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ピリジン - 2 - カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、3 - ヒドロキシピコリン酸を用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 4.36 mg を得た。

MS m/e(ESI)424(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 209 . N [2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] フェニル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、2 - アセトアミドフェノールを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 0.126 mg を得た。

MS m/e(ESI)436(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 210 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] - N , N - ジメチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

サリチル酸 100 mg とジメチルアミン 2 モルテトラヒドロフラン溶液 0.76 ml を N , N - ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、ジエチルシアノホスホネート 109 μl、トリエチルアミン 250 μl を加え、室温で 5.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣の 3 分の 1 量に 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 20 mg、炭酸カリウム、1 - メチル - 2 - ピロリドン 1 ml を加え、150 にて 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解して濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1 % トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.06 mg を得た。

MS m/e(ESI)450(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 211 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - [2 - (チアゾリジン - 3 - カルボニル) フェノキシ] - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 210 において、ジメチルアミンの代わりに、チアゾリジンを用いて実施例 210 と同様に処理し、標記化合物 2.10 mg を得た。

MS m/e(ESI)494(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 212 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - [2 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェノキシ] - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 210 において、ジメチルアミンの代わりに、ピロリジンを用いて実施例 210 と同様に処理し、標記化合物 6.86 mg を得た。

MS m/e(ESI)476(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 213 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - [2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェノキシ] - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 210 において、ジメチルアミンの代わりに、モルホリンを用いて実施例 210 と同様に処理し、標記化合物 3.63 mg を得た。

MS m/e(ESI)492(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 214 . [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン

10

20

30

40

50

- 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] アセトニトリル トリフル
オロ酢酸塩

実施例 2 1 5 . [7 - (2 - ブチニル) - 2 - シアノメチル - 1 - メチル - 6 - オキソ
- 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 2 -
イル] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ
- 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 m g を
アセトニトリル 0 . 8 m l に溶解し、水素化ナトリウム 8 m g を加え、6 0 °C にて 3 時間
攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣
をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (ア
セトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、
標記化合物 1 . 8 5 m g (実施例 2 1 4)、2 . 2 0 m g (実施例 2 1 5) を得た。

(実施例 2 1 4) MS m/e(ESI)326(MH⁺ - CF₃COOH)

(実施例 2 1 5) MS m/e(ESI)367(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 1 6 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (2 - オキソプロピル) - 8
- (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ -
1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 m g をア
セトニトリル 0 . 8 m l に溶解し、水素化ナトリウム 8 m g を加え、6 0 °C にて 3 時間攪拌した
。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフ
ルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニト
リル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合
物 1 . 1 7 m g を得た。

MS m/e(ESI)343(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 1 7 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - エチニル - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン
- 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

トリメチルシリルアセチレン 5 0 μ l をテトラヒドロフラン 1 . 0 m l に溶解し、n - ブ
チルリチウム (1 . 5 6 M ヘキサン溶液) 0 . 2 7 m l を - 7 8 °C で加えた。0 °C で 1 5
分攪拌後、反応液にテトラヒドロフラン 1 . 0 m l に溶解した 4 - [7 - (2 - ブチニル
- 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]
ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 1 0 m g を加えた。室温で 3 0 分攪拌
後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を
濃縮し、残渣をメタノール 1 . 0 m l に溶解し、炭酸カリウム 1 0 m g を加えた。室温で
1 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した
。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体
クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を
用いた。) にて精製し、標記化合物 1 . 0 6 m g を得た。

MS m/e(ESI)311(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 1 8 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) -
2 - (プロパン - 2 - スルフィニル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオ
ロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ -
1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 m g を 1
- メチル - 2 - ピロリドン 0 . 1 5 m l に溶解し、2 - プロパンチオール 2 0 μ l、炭酸
カリウム 6 m g を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液
を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン 0 . 3 0
m l に溶解し、- 7 8 °C に冷却した。これに m - クロロ過安息香酸 5 m g を加え、- 7 8
°C にて 1 5 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンに
て抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 4 0 m l に溶解し、窒素
ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル

10

20

30

40

50

- 水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物0.89mgを得た。

MS m/e(ESI)377(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 219. N-アセチル-N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgを20%アンモニア水溶液0.2mlに溶解し、80にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をピリジン0.4mlに溶解し、無水酢酸0.05mlを加え、室温にて48時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1.49mgを得た。

10

MS m/e(ESI)386(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 220. N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgを20%アンモニア水溶液0.2mlに溶解し、80にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をピリジン0.4mlに溶解し、無水酢酸0.05mlを加え、室温にて48時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、炭酸カリウム10mgを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物1.36mgを得た。

20

MS m/e(ESI)344(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 221. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、ヒドロキシアセトニトリル50μl、水素化ナトリウム5mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物2.12mgを得た。

30

MS m/e(ESI)342(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 222. N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]グアニジン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル7mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、グアニジン10mgを加え、90にて12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸1.0mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物3.20mgを得た。

40

MS m/e(ESI)344(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 223. 7-(2-ブチニル)-2-メチルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

50

a) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 50 mg を N , N - ジメチルホルムアミド 1 . 2 ml に溶解し、(2 - クロロメトキシエチル) トリメチルシラン 44 μ l、炭酸カリウム 34 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 55 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

0.07(s,9H)0.97(t,J=8.4Hz,2H)1.49(s,9H)1.82(t,J=2.4Hz,3H)3.40-3.44(m,4H)3.58-3.62(m,4H)3.71(t,J=8.4Hz,2H)4.92(q,J=2.4Hz,2H)5.67(s,2H)

b) 7 - (2 - ブチニル) - 2 - メチルスルファニル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 15 ml に溶解し、メチルメルカプタン (30 %、メタノール溶液) 50 μ l、炭酸カリウム 10 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 60 ml に溶解し、室温で 5 時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3 . 99 mg を得た。

MS m/e(ESI)319(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 224 . 7 - (2 - ブチニル) - 2 - イソプロピルスルファニル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 223 において、メチルメルカプタンの代わりに、プロパン - 2 - チオール ナトリウム塩を用いて実施例 223 と同様に処理し、標記化合物 2 . 97 mg を得た。

MS m/e(ESI)347(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 225 . 2 - t - ブチルスルファニル - 7 - (2 - ブチニル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 223 において、メチルメルカプタンの代わりに、2 - メチル - 2 - プロパンチオール ナトリウム塩を用いて実施例 223 と同様に処理し、標記化合物 2 . 99 mg を得た。

MS m/e(ESI)361(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 226 . 7 - (2 - ブチニル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 1 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 6 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 15 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 8 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、50 にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 60 ml に溶解し、室温で 5 時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1 . 46 mg を得た。

MS m/e(ESI)298(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 227 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

10

20

30

40

50

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 1 - (2 - トリメチルシラニル
 エトキシメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カル
 ボン酸 t - ブチルエステル 6 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 1 5 m l に溶解し
 、サリチルアミド 8 m g 、炭酸カリウム 8 m g を加え、1 0 0 にて 3 時間攪拌した。反
 応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、
 残渣をトリフルオロ酢酸 0 . 8 0 m l に溶解し、室温で 5 時間攪拌後、窒素ガスを吹き付
 けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相
 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2 . 4 5 m g を
 得た。

MS m/e(ESI)408(MH⁺-CF₃COOH)

10

実施例 2 2 8 . 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イ
 ル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] 安息香酸 トリフルオロ酢酸
 塩

実施例 2 2 7 において、サリチルアミドの代わりに、4 - ヒドロキシ安息香酸を用いて実
 施例 2 2 7 と同様に処理し、標記化合物 1 . 5 5 m g を得た。

MS m/e(ESI)409(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 2 2 9 . 7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8
 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - カルボニトリル
 塩酸塩

a) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - シアノ - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オ
 キソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t -
 ブチルエステル

20

実施例 9 6 a で得られた 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (2 - シアノベ
 ンジル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カ
 ルボン酸 t - ブチルエステル 8 m g 、シアン化ナトリウム 1 0 m g 、N , N - ジメチル
 ホルムアミド 0 . 3 m l の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル - 水で抽
 出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (5 0
 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し標記化合物 6 . 1 m g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.50(s,9H)1.83(s,3H)3.50(s,4H)3.58-3.64(m,4H)4.99(s,2H)5.74(s,2H)7.02(d,J=8Hz
 ,1H)7.44(t,J=8Hz,1H)7.55(t,J=8Hz,1H)7.74(d,J=8Hz,1H)

30

b) 7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラ
 ジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - カルボニトリル塩酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - シアノ - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ -
 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル
 エステル 6 . 1 m g 、トリフルオロ酢酸 0 . 2 m l の混合物を室温 2 0 分攪拌した。反応
 液を濃縮し、残渣を 2 0 - 6 0 % メタノール / 水 (0 . 1 % 濃塩酸) 溶媒を用いて逆相カ
 ラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 5 . 0 m g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.80(s,3H)3.30(s,4H)3.60-3.70(m,4H)5.09(s,2H)5.60(s,2H)7.27(d,J=8Hz,1H)7.54(t
 ,J=8Hz,1H)7.68(t,J=8Hz,1H)7.94(d,J=8Hz,1H)9.36(br.s,2H)

40

実施例 2 3 0 . 3 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキ
 ソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ
] ピリジン - 2 - カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ -
 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル
 エステル 7 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 2 m l に溶解し、3 - ヒドロキシピリ
 ジン - 2 - カルボン酸アミド 8 m g 、炭酸カリウム 8 m g を加え、1 0 0 にて 2 時間攪
 拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣を
 トリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセ

50

トニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2 . 9 3 m g を得た。

MS m/e(ESI)524(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 2 3 1 . 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 2 3 0 において、3 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボン酸アミドの代わりに、4 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを用いて実施例 2 3 0 と同様に処理、標記化合物 1 . 9 0 m g を得た。

MS m/e(ESI)559(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 2 3 2 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 2 3 0 において、3 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボン酸アミドの代わりに、2 - シアノフェノールを用いて実施例 2 3 0 と同様に処理し、標記化合物 2 . 1 5 m g を得た。

MS m/e(ESI)505(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 2 3 3 . 4 [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 2 3 0 において、3 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボン酸アミドの代わりに、4 - ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例 2 3 0 と同様に処理し、標記化合物 3 . 7 4 m g を得た。

MS m/e(ESI)524(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 2 3 4 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 2 3 0 において、3 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボン酸アミドの代わりに、サリチルアミドを用いて実施例 2 3 0 と同様に処理し、標記化合物 3 . 7 4 m g を得た。

MS m/e(ESI)523(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 2 3 5 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (4 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (4 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 1 0 0 m g を N , N - ジメチルホルムアミド 1 . 2 m l に溶解し、4 - シアノベンジルプロマイド 9 7 m g 、炭酸カリウム 6 8 m g を加えた。室温にて 4 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィにて精製し、標記化合物 7 1 m g を得た。

¹H-NMR(CDC13)

1.49(s,9H)1.84(t,J=2.5Hz,3H)3.43-3.47(m,4H)3.59-3.63(m,4H)4.94(q,2.5Hz,2H)5.53(s,2H)7.42(d,J=8.0Hz,2H)7.62(d,J=8.0Hz,2H)

b) 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (4 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル - 2 - クロロ - 1 - (4 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエ

10

20

30

40

50

ステル 12 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.3 ml に溶解し、サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100 にて 12 時間攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 6.69 mg を得た。

MS m/e(ESI)523(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 236. 7 - (2 - ブチニル) - 1 - (4 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - カルボニトリル
トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (4 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 12 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.3 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50 にて 2 時間攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 3.87 mg を得た。

MS m/e(ESI)413(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 237. 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - メチルスルファニル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロプリン - 1 - イルメチル]
ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (4 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 12 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.3 ml に溶解し、メチルメルカプタン（30%、メタノール溶液）20 μl、炭酸カリウム 10 mg を加え、50 にて 2 時間攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 6.69 mg を得た。

MS m/e(ESI)434(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 238. 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (3 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]
ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (3 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 100 mg を N, N - ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、3 - シアノベンジルプロマイド 97 mg、炭酸カリウム 68 mg を加えた。室温にて 12 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 71 mg を得た。

¹H-NMR(CDC13)

1.49(s, 9H)1.84(t, J=2.5Hz, 3H)3.43-3.47(m, 4H)3.59-3.63(m, 4H)4.94(q, 2.5Hz, 2H)5.53(s, 2H)7.42(d, J=8.0Hz, 2H)7.62(d, J=8.0Hz, 2H)

b) 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - (3 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ]
ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (3 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

10

20

30

40

50

エステル 12 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.3 ml に溶解し、サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100 にて 5 時間攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 8.76 mg を得た。

MS m/e(ESI)523(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 239 . 7 (2 - ブチニル) - 1 - (3 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (3 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 12 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.3 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50 にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製、標記化合物 4.96 mg を得た。

MS m/e(ESI)413(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 240 . 1 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1 H, 6 H - 5 - オキサ - 1, 3, 4, 8 a - テトラアザシクロペンタ [b] ナフタレン - 9 - オン 塩酸塩

a) 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 1 - [3 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ)プロピル] - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

実施例 95 a で得られた 4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 20 mg、2 - (3 - プロモプロボキシ)テトラヒドロピラン 20 μl、無水炭酸カリウム 20 mg、N, N - ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル - 水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー（70% 酢酸エチル / ヘキサン）で精製し、標記化合物 8 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.49(s, 9H)1.50-1.81(m, 6H)1.83(t, J=2Hz, 3H)2.06(quint, J=7Hz, 2H)3.38-3.62(m, 10H)3.80-3.90(m, 2H)4.34-4.47(m, 2H)4.59(t, J=3Hz, 1H)4.92(q, J=2Hz, 2H)

b) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 9 - オキソ - 1, 7, 8, 9 - テトラアザシクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 1 - [3 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ)プロピル] - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 8 mg、エタノール 0.2 ml、触媒量のパラトルエンスルホン酸一水和物の混合物を室温で 4 時間攪拌後、無水炭酸カリウム 40 mg を加え、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル - 水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー（20% メタノール / 酢酸エチル）で精製し、標記化合物 3 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.48(s, 9H)1.82(t, J=2Hz 3H)2.18-2.26(m, 2H)3.37-3.43(m, 4H)3.56-3.62(m, 4H)4.07(t, J=6Hz, 2H)4.43(t, J=5Hz, 2H)4.88(q, J=2Hz, 2H)

c) 1 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1 H, 6 H - 5 - オキサ - 1, 3, 4, 8 a - テトラアザシクロペンタ [b] ナフタレン - 9 - オン 塩酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 9 - オキソ - 1, 7, 8, 9 - テトラアザシクロペンタ [

10

20

30

40

50

b) ナフタレン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 3 mg、トリフルオロ酢酸 0.5 ml の混合物を室温 20 分攪拌した後濃縮した。残渣を 20 - 50 % メタノール / 水 (0.1 % 濃塩酸) 溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 2.1 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.79(s, 3H)2.08-2.16(m, 2H)3.27(br. s, 4H)3.44-3.54(m, 4H)3.90(t, J=6Hz, 2H)4.38(t, J=5Hz, 2H)4.94 s, 2H)9.02(br. s, 2H)

実施例 241. 1 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - 5 - オキサ - 1, 3, 4, 7 a - テトラアザ - s - インダセン - 8 - オン塩酸塩

実施例 240 において、2 - (3 - プロモプロポキシ) テトラヒドロピランの代わりに、2 - (2 - プロモエトキシ) テトラヒドロピランを用いて実施例 240 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.80(s, 3H)3.27(br. s, 4H)4.19(t, J=8Hz, 2H)4.70(t, J=8Hz, 2H)4.94(s, 2H)9.06(br. s, 2H)

実施例 242. 8 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ 1H - プリン - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

a) 3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル

ピペリジン - 3 - カルボン酸 エチルエステル 24.3 g、トリエチルアミン 26 ml、酢酸エチル 300 ml の混合物に、氷冷下クロロギ酸ベンジル (30 % トルエン溶液) 88 g を 30 分かけて滴下した。反応液をろ過して不溶物を除き、ろ液をさらに少量のシリカゲルを通してろ過、濃縮した。

残渣にエタノール 200 ml、5 モル水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 200 ml を加え、t - ブチルメチルエーテルで抽出した。この水層に 5 モル塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、油状残渣 30.9 g を得た。

この残渣 30 g、ジフェニルリン酸アジド 24.5 ml、トリエチルアミン 15.9 ml、t - ブタノール 250 ml の混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、さらに 100 の油浴中 20 時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル - 水で抽出、有機層を薄い炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を 10 - 20 % 酢酸エチル / ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチル - ヘキサンで再結晶し標記化合物 21.4 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.43(s, 9H)1.48-1.92(m, 4H)3.20-3.80(m, 5H)4.58(br. s, 1H)5.13(s, 2H)7.26-7.40(m, 5H)

b) ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 t - ブチルエステル

3 - t - ブトキシカルボニルアミノピペリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル 10 g、10 % パラジウム炭素 500 mg エタノール 100 ml の混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固して標記化合物 6.0 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.44(s, 9H)1.47-1.80(m, 4H)2.45-2.60(m, 1H)2.60-2.75(m, 1H)2.75-2.90(m, 1H)3.05(dd, J=3Hz, 12Hz, 1H)3.57(br. s, 1H)4.83(br. s, 1H)

c) [1 - [7 - (2 - ブチニル) - 2, 6 - ジクロロ - 7H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル

7 - (2 - ブチニル) - 2, 6, 8 - トリクロロ - 7H - プリン 1.25 g、ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 t - ブチルエステル 1.0 g、アセトニトリル 10 ml の混合

10

20

30

40

50

物を室温で10分攪拌後、トリエチルアミン0.63mlを10分かけて滴下、そのまま室温で30分攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物1.79gを得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.43(s,9H)1.60-2.02(m,4H)1.83(t,J=2Hz,3H)3.32-3.41(m,1H)3.42-3.52(m,1H)3.67-3.76(m,1H)3.80-3.91(m,1H)4.76-4.90(m,3H)

d) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル 1.79g、酢酸ナトリウム1.0g、ジメチルスルホキシド18mlの混合物を120の油浴中3時間加熱攪拌した。油浴から外し、反応液に水18mlを加え室温まで冷却した。結晶をろ過、水洗、t-ブチルメチルエーテル洗いの後乾燥して標記化合物1.59gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.39(s,9H)1.34-1.88(m,4H)1.78(s,3H)2.81(t,J=11Hz,1H)2.95(t,J=11Hz,1H)3.48-3.60(m,2H)3.64(d,J=6Hz,1H)4.90(s,2H)6.94(d,J=8Hz,1H)

e) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル100mg、無水炭酸カリウム66mg、2-シアノベンジルプロマイド70mg、N,N-ジメチルホルムアミド1mlの混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物44.7mgを得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.44(s,9H)1.59-1.81(m,2H)1.83(t,J=2Hz,3H)1.86-1.94(m,2H)3.20-3.50(m,3H)3.66(d,J=7Hz,1H)3.86(br.s,1H)4.88-5.06(m,3H)5.72(s,2H)7.07(d,J=8Hz,1H)7.38(t,J=8Hz,1H)7.51(t,J=8Hz,1H)7.70(d,J=8Hz,1H)

f) [1-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル15mg、シアン化ナトリウム20mg、N,N-ジメチルホルムアミド0.2mlの混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサン溶媒で薄層クロマトグラフィー(3回展開)精製し、標記化合物10.3mgを得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.44(s,9H)1.52-1.98(m,4H)1.81(t,J=2Hz,3H)3.24(dd,J=7Hz,12Hz,1H)3.30-3.40(m,1H)3.46-3.56(m,1H),3.72(d,J=12Hz,1H)3.86(br.s,1H)4.86-5.10(m,3H)5.73(s,2H)7.00(d,J=8Hz,1H)7.42(t,J=8Hz,1H)7.54(dt,J=2Hz,8Hz,1H)7.73(dd,J=2Hz,8Hz,1H)

g) 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル10.3mg、トリフルオロ酢酸0.2mlの混合物を20分攪拌し

10

20

30

40

50

た。反応液を濃縮し、残渣を20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸)溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物8.0mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.60-1.74(m,2H)1.79(t,J=2Hz,3H)1.88-2.03(m,2H)3.14-3.26(m,2H)3.42(br.s,1H)3.52-3.82(m,2H)4.98-5.12(m,2H)5.58(s,2H)7.26(d,J=8Hz,1H)7.53(t,J=8Hz,1H)7.66(t,J=8Hz,1H)7.93(d,J=8Hz,1H)8.16(br.s,3H)

実施例243. 2-[8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソ-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル15mg、無水炭酸カリウム20mg、メタノール0.2mlの混合物を3時間攪拌した。以下、実施例242f、g)と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.58-1.72(m,2H)1.84-1.94(m,1H)1.96-2.04(m,1H)3.08-3.20(m,2H)3.36-3.70(m,3H)3.90(s,3H)4.90-5.02(m,2H)5.32(s,2H)7.20(d,J=8Hz,1H)7.47(t,J=8Hz,1H)7.63(t,J=8Hz,1H)7.87(d,J=8Hz,1H)8.12(br.s,3H)

実施例244. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

実施例242e)で、2-シアノベンジルプロマイドの代わりに、2-プロモエチルベンゼンを用いて実施例242e)と同様に合成した。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.44(s,9H)1.58-1.80(m,2H)1.83(t,J=2Hz,3H)1.86-1.94(m,2H)3.00-3.06(m,2H)3.20-3.50(m,3H)3.60(d,J=12Hz,1H)3.85(b.s,1H)4.42-4.48(m,2H)4.88-5.04(m,3H)7.02-7.34(m,5H)

b) 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例242f、g)と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.60-1.72(m,2H)1.83(s,3H)1.88-2.06(m,3H)3.04(t,J=7Hz,2H)3.35-3.60(m,2H)3.75(d,J=12Hz,1H)4.35(t,J=7Hz,2H)5.09(s,2H)7.18(d,J=7Hz,2H)7.22-7.34(m,3H)8.16(br.s,3H)

実施例245. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例243と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

1.56-1.72(m,2H)1.80(t,J=2Hz,3H)1.84-2.04(m,2H)2.85(t,J=7Hz,2H)3.08-3.18(m,2H)3.34-3.54(m,2H)3.64(d,J=12Hz,1H)3.83(s,3H)4.15(t,J=7Hz,2H)4.88-5.02(m,2H)7.16-7.24(m,3H)7.29(t,J=7Hz,2H)8.09(br.s,3H)

実施例246. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ1H-プリン-2-カルボニ

10

20

30

40

50

トリル 塩酸塩

a) [1 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (4 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル

実施例 2 4 2 e) で、2 - シアノベンジルプロマイドの代わりに、4 - シアノベンジルプロマイドを用いて実施例 2 4 2 e) と同様に合成した。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.44(s, 9H)1.58-1.80(m, 2H)1.82(t, J=2Hz, 3H), 1.85-1.95(m, 2H)3.18-3.26(m, 1H)3.29-3.37(m, 1H)3.40-3.48(m, 1H)3.65(d, J=12Hz, 1H)3.86(br. s, 1H)4.86-5.04(m, 3H)5.22(s, 2H)7.41(d, J=8Hz, 2H)7.62(d, J=8Hz, 2H)

b) 8 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ブチニ) - 1 - (4 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ 1 H - プリン - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

[1 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (4 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステルを用いて、実施例 2 4 2 f、g) と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.62-1.72(m, 2H)1.80(s, 3H)1.88-1.96(m, 1H)1.98-2.06(m, 1H)3.16-3.26(m, 2H)3.41(br. s, 1H)3.50-3.80(m, 2H)5.07(s, 2H)5.49(s, 2H)7.49(d, J=8Hz, 2H)7.85(d, J=8Hz, 2H)8.16(br. s, 3H)

実施例 2 4 7 . 4 - [8 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ブチニル) - 2 - メトキシ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロプリン - 1 - イルメチル] ベンゾニトリル 塩酸塩

[1 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - (4 - シアノベンジル) - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステルを用いて、実施例 2 4 3 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.58-1.70(m, 2H)1.79(s, 3H)1.84-2.04(m, 2H)3.08-3.20(m, 2H)3.36-3.70(m, 3H)3.89(s, 3H)4.88-5.02(m, 2H)5.22(s, 2H)7.39(d, J=8Hz, 2H)7.79(d, J=8Hz, 2H)8.14(br. s, 3H)

実施例 2 4 8 . 2 [8 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) [1 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル

[1 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル 7 0 0 m g をジメチルスルホキシド 7 . 0 m l に溶解し、ヨウ化メチル 1 1 4 μ l、炭酸カリウム 2 9 9 m g を加えた。室温にて 3 0 分攪拌後、反応液に 4 0 m l の水を加えた。室温で 3 0 分間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を 5 4 0 m g 得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.44(s, 9H)1.72-1.94(m, 4H)1.81(t, J=2.4Hz, 3H)3.16-3.92(m, 5H)3.72(s, 3H)4.91(dd, J=17.6, 2.4Hz, 1H)5.01(d, J=17.6Hz, 1H)

b) 2 - [8 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

[1 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル 1 0 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0 . 3 m l に溶解し、サリチルアミド 1 0 m g

10

20

30

40

50

、炭酸カリウム 10 mg を加え、100 にて2時間攪拌した。反応液に1N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 5.54 mg を得た。

MS m/e(ESI)436(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 249 . 8 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

[1 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル 10 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.3 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、60 にて2時間攪拌した。反応液に1N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 3.67 mg を得た。

10

MS m/e(ESI)326(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 250 . 8 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - t - ブチルスルファニル - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

[1 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル 10 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.3 ml に溶解し、2 - メチル - 2 - プロパンチオール ナトリウム塩 10 mg を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に1N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 5.00 mg を得た。

20

MS m/e(ESI)389(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 251 . 8 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ブチニル) - 2 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

30

[1 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル 10 mg をメタノール 0.6 ml に溶解し、水素化ナトリウム 8 mg を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 2.14 mg を得た。

MS m/e(ESI)331(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 252 . 8 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ブチニル) - 2 - ジエチルアミノ - 1 - メチル - 1 , 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

40

[1 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル 10 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.3 ml に溶解し、ジエチルアミン 50 μl を加え、60 にて4時間攪拌した。反応液に1N - 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮後、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 2.17 mg を得た。

MS m/e(ESI)372(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 253 . 8 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1

50

-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 252 で、ジエチルアミンの代わりに、ピロリジンを用いて実施例 252 と同様に処理し、標記化合物 1.94 mg を得た。

MS m/e(ESI)370(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 254 . 8-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) N-メチル-N-(ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル
 3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 3.3 g、ヨウ化メチル 0.75 ml、N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml の混合物に、水浴中室温で水素化ナトリウム(60%油性) 0.4 g を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を 10-20%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、3.04 g の油状物を得た。この全量とエタノール 20 ml、10%パラジウム炭素の混合物を水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。触媒をろ過した後ろ液を濃縮して標記化合物 1.82 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.46(s,9H)1.48-1/64(m,2H)1.72-1.84(m,2H)2.43(dt,J=3Hz,12Hz,1H)2.60(t,J=12Hz,1H)2.75(s,3H)2.74-3.02(m,2H)3.86(br.s,1H)

b) N-[1-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2,6,8-トリクロロ-7Hプリンと、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例 242c) と同様に合成した。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.48(s,9H)1.70-2.02(m,7H)2.83(s,3H)3.00(t,J=12Hz,1H)3.14(t,J=12Hz,1H)3.96-4.25(m,3H)4.80(s,2H)

c) N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

N-[1-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル 580 mg、酢酸ナトリウム 315 mg、ジメチルスルホキシド 6 ml の混合物を、120 の油浴中 7 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、少量のシリカゲルを通してろ過、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル 420 mg を得た。このうちの 100 mg、ヨウ化メチル 0.17 ml、無水炭酸カリウム 48 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml の混合物を、室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を 50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し標記化合物 104 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.47(s,9H)1.62-1.74(m,1H)1.81(t,J=2Hz,3H)1.82-1.96(m,3H)2.82(s,3H)2.86(t,12Hz,1H)3.02(t,J=12Hz,1H)3.68-3.82(m,2H)3.72(s,3H)4.20(br.s,1H)4.90(s,2H)

d) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例 242f、g) と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.60-1.77(m,2H)1.81(s,3H)1.84-2.00(m,1H)2.02-2.12(m,1H)2.60(t,J=5Hz,3H)3.17-3.40(m,3H)3.46-3.56(m,1H)3.79(d,J=12Hz,1H)5.00-5.15(m,2H)9.01(br.s,2H)

実施例 255 . 2 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (3 - メチルアミノピペリジン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンツアミド 塩酸塩

N - [1 - [7 - (2 - ブチニル) - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペリジン - 3 - イル] - N - メチルカルバミン酸 t - ブチルエステル 20 mg、2 - ヒドロキシベンツアミド 20 mg、無水炭酸カリウム 20 mg、N - メチル - 2 - ピロリドン 0.3 ml の混合物を 80 の油浴中 4 時間攪拌した。以下実施例 242 f、g) と同様に合成した。

10

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.69(br.s,2H)1.82(s,3H)1.92(br.s,1H)2.07(br.s,1H)2.62(s,3H)3.10-3.40(m,4H)3.48(s,3H)3.76(br.s,1H)5.02(br.s,2H)6.96(br.s,2H)7.44(br.s,1H)7.91(br.s,1H)8.81(br.s,2H)

実施例 256 . 8 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

実施例 254 で、N - メチル - N - (ピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 t - ブチルエステルの代わりに、ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 t - ブチルエステルを用いて実施例 254 b、c、d) と同様に合成した。

20

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.81(s,3H)2.13(br.s,1H)2.32(br.s,1H)3.64(s,3H)3.74-3.86(m,2H)3.93(br.s,3H)5.19(d,J=18Hz,1H)5.28(d,J=18Hz,1H)8.32(br.s,3H)

実施例 257 . 2 - [8 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] ベンツアミド 塩酸塩

2 - ヒドロキシベンツアミドを用いて実施例 255、256 と同様に合成した。

¹H-NMR(DMSO-d6)

1.82(s,3H)2.11(br.s,1H)2.32(br.s,1H)3.46(s,3H)3.72-4.00(m,5H)5.16(d,J=19Hz,1H)5.23(d,J=19Hz,1H)6.90-7.02(m,2H)7.42-7.50(m,1H)7.90-7.99(m,1H)8.22(br.s,3H)

30

実施例 258 . 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - プロピニル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル室温で 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩 0.448 g の N , N - ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液にトリエチルアミン 0.299 g、4 - ジメチルアミノピリジン 0.023 g、および二炭酸ジ - t - ブチル 0.645 g を加え、5 時間攪拌した後、水酸化ナトリウムの 5 N 水溶液 2 ml を加え、さらに 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 200 ml および塩化アンモニウムの飽和水溶液 100 ml に注ぎ、有機層を水 100 ml で 2 回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物 0.298 g を得た。

40

¹H-NMR(CDCI₃)

1.50(s,9H)1.84(t,J=2.3Hz,3H)3.41(m,4H)3.63(m,4H)5.06(q,J=2.3Hz,2H)8.17(s,1H)9.92(br.s,1H)

b) 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - プロピニル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5

50

- d]ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 1 0 g の N , N - ジメチルホルムアミド 0 . 5 m l 溶液に炭酸カリウム 0 . 0 0 5 g および 3 - プロモ - 1 - プロピン 0 . 0 0 3 m l を加え、室温で 1 0 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 m l 、水 1 m l を加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン 0 . 5 m l およびトリフルオロ酢酸 0 . 5 m l に溶解し、1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 0 1 1 g を得た。

MS m/e (ESI) 311.29 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 5 9 . [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イル] アセトニトリル ト
リフルオロ酢酸塩

10

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびプロモアセトニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 312.28 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 6 0 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン ト
リフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモエタノールを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

20

MS m/e (ESI) 317.30 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 6 1 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - メトキシエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン ト
リフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびプロモエチルメチルエーテルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 331.32 (MH⁺ - CF₃COOH)

30

実施例 2 6 2 . [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イル] 酢酸エチルエステル
トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびプロム酢酸エチルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 359.13 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 6 3 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - フェニルエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン ト
リフルオロ酢酸塩

40

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび (2 - プロモエチル) ベンゼンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 377.34 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 6 4 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - フェノキシエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン ト
リフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび

50

2 - プロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)393.32(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 2 6 5 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - オキソ - 2 - フェニルエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモアセトフェノンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)391.32(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 2 6 6 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - [2 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - オキソエチル] - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモ - 3 - メトキシアセトフェノンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)421.33(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 2 6 7 . 2 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.81(t, J=2.5Hz, 3H)3.45-3.49(m, 4H)3.66-3.70(m, 4H)5.15(q, J=2.5Hz, 2H)5.62(s, 2H)7.34(dd, J=7.6, 1.5Hz, 1H)7.45(td, J=7.6, 1.5Hz, 1H)7.59(td, J=7.6, 1.7Hz, 1H)7.75(dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H)8.25(s, 1H)

MS m/e(ESI)388.32(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 2 6 8 . 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - (トリフルオロメチル) ベンジルプロマイドを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)431.21(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 2 6 9 . 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルプロマイドを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)431.23(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 2 7 0 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - ニトロベンジル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5

10

20

30

40

50

- d]ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - ニトロベンジルブロマイドを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)408.25(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 2 7 1 . 3 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 3 - プロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

10

MS m/e(ESI)388.27(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 2 7 2 . 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - プロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)388.29(MH⁺ -CF₃COOH)

20

実施例 2 7 3 . 3 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] 安息香酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 3 - (プロモメチル) 安息香酸メチルエステルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)421.29(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 2 7 4 . 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] 安息香酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

30

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - (プロモメチル) 安息香酸メチルエステルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)421.31(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 2 7 5 . 5 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] フラン - 2 - カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 5 - (プロモメチル) フラン - 2 - カルボン酸エチルエステルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

40

MS m/e(ESI)425.30(MH⁺ -CF₃COOH)

実施例 2 7 6 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - [2 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモ - 2 - ニトロアセトフェノンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記

50

化合物を得た。

MS m/e(ESI)436.28(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 277 . 4 - [2 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イル] アセチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモ - 4 - シアノアセトフェノンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)416.31(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 278 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソエチル] - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモ - 4 - メトキシアセトフェノンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)421.32(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 279 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - [2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソエチル] - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモ - 2 - メトキシアセトフェノンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)421.33(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 280 . 4 - [2 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イル] エチル] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - (2 - プロモエチル) 安息香酸 t - ブチルエステルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)421.33(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 281 . 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン ビストリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - (クロロメチル) ピリジン塩酸塩を用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)364.24(MH⁺-2CF₃COOH)

実施例 282 . 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン ビストリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 3 - (クロロメチル) ピリジン塩酸塩を用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)364.30(MH⁺-2CF₃COOH)

10

20

30

40

50

実施例 283 . 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン
ビストリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - (クロロメチル) ピリジン塩酸塩を用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)364.26(MH⁺ - 2CF₃COOH)

実施例 284 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - [2 - オキソ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d]
ピリダジン - 4 - オン ビストリフルオロ酢酸塩

10

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - (2 - プロモアセチル) ピリジン臭化水素酸塩を用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)392.27(MH⁺ - 2CF₃COOH)

実施例 285 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - [2 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d]
ピリダジン - 4 - オン ビストリフルオロ酢酸塩

20

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 3 - (2 - プロモアセチル) ピリジン臭化水素酸塩を用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)392.27(MH⁺ - 2CF₃COOH)

実施例 286 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - [2 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - オキソエチル] - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロ
イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン ビストリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - (2 - プロモアセチル) ピリジン臭化水素酸塩を用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

30

MS m/e(ESI)392.28(MH⁺ - 2CF₃COOH)

実施例 287 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - [2 - メトキシピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d]
ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 3 - (クロロメチル) - 2 - メトキシピリジンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)394.30(MH⁺ - CF₃COOH)

40

実施例 288 . 6 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d]
ピリダジン - 5 - イルメチル] ニコチン酸メチルエステル ビストリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 6 - (クロロメチル) ニコチン酸メチルエステルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)422.31(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 289 . 5 - (6 - アミノピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d]
ピリダジン

50

- 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (プロモメチル) ピリジンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)379.31(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 9 0 . 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] - 3 - シアノ - 5 - エトキシ - N - メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - プロモメチル - 3 - シアノ - 5 - エトキシ - N - メチルベンツアミドを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

10

MS m/e(ESI)489.35(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 9 1 . 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] - 3 , 5 - ジシアノ - N - メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - プロモメチル - 3 , 5 - ジシアノ - N - メチルベンツアミドを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

20

MS m/e(ESI)470.33(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 9 2 . 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] - 3 - シアノ - 5 - フルオロ - N - メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - プロモメチル - 3 - シアノ - 5 - フルオロ - N - メチルベンツアミドを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)463.33(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 9 3 . 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] - 5 - シアノ - 2 - エトキシ - N - メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - プロモメチル - 5 - シアノ - 2 - エトキシ - N - メチルベンツアミドを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

30

MS m/e(ESI)489.35(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 9 4 . 5 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] - 2 - フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 5 - プロモメチル - 2 - フルオロベンゾニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

40

MS m/e(ESI)406.15(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 9 5 . 2 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] - 5 - フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5

50

- d]ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモメチル - 5 - フルオロベンゾニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)406.16(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 9 6 . 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] - 3 - フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - プロモメチル - 3 - フルオロベンゾニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

10

MS m/e(ESI)406.23(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 9 7 . 2 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] - 3 - フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモメチル - 3 - フルオロベンゾニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)406.25(MH⁺ - CF₃COOH)

20

実施例 2 9 8 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (イソキノリン - 1 - イルメチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 1 - プロモメチルイソキノリンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.80(t, J=2.4Hz, 3H)3.46(m, 4H)3.68(m, 4H)5.17(q, J=2.4Hz, 2H)6.22(s, 2H)7.94(dd, J=8.2, 8.0Hz, 1H)8.08(t, J=8.2Hz, 1H)8.21(d, J=8.0Hz, 1H)8.24(d, J=6.4Hz, 1)8.27(s, 1H)8.46(d, J=6.4Hz, 1H)8.68(d, J=8.2Hz, 1H)

30

MS m/e(ESI)414.32(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 2 9 9 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 3 - (プロモメチル) - 2 - フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)384.22(MH⁺ - CF₃COOH)

40

実施例 3 0 0 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イルメチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - (プロモメチル) - 2 - フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)384.20(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 0 1 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジ

50

ン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - (プロモメチル) - 6 - フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)384.22(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 0 2 . 2 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] ベンツァ

ミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 1 0 g の N - ジメチルホルムアミド 0 . 5 m l 溶液に炭酸カリウム 0 . 0 0 5 g および 2 - プロモメチルベンゾニトリル 0 . 0 0 7 g を加え、室温で 2 0 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 m l 、水 1 m l を加え分液し、有機層を濃縮した。残渣をメタノール 1 . 0 m l に溶解し、アンモニア水 0 . 2 m l および過酸化水素の 3 1 % 水溶液 0 . 2 m l を加え、2 0 時間 5 で攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 m l 、水 1 m l を加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン 0 . 5 m l およびトリフルオロ酢酸 0 . 5 m l に溶解し、1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 0 0 9 g を得た。

10

20

MS m/e(ESI)406.28(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 0 3 . 3 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] ベンツァ

ミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 3 - プロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 3 0 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)406.30(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 0 4 . 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] ベンツァ

ミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - プロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 3 0 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

30

MS m/e(ESI)406.31(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 0 5 . 3 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] 安息香酸

トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 1 0 g の N , N - ジメチルホルムアミド 0 . 5 m l 溶液に炭酸カリウム 0 . 0 0 5 g および 3 - (プロモメチル) 安息香酸メチルエステル 0 . 0 0 8 g を加え、室温で 2 0 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 m l 、水 1 m l を加え分液し、有機層を濃縮した。残渣をメタノール 1 . 0 m l に溶解し、水酸化ナトリウムの 5 N 水溶液 0 . 1 m l を加え、2 0 時間室温で攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 m l 、水 1 m l を加え濃塩酸で酸性に戻し、分液し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン 0 . 5 m l およびトリフルオロ酢酸 0 . 5 m l に溶解し、1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精

40

50

製し、標記化合物 0.008 g を得た。

MS m/e(ESI)407.29(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 306. 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] 安息香酸トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - (プロモメチル) 安息香酸メチルエステルを用いて実施例 305 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)407.30(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 307. 5 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] フラン - 2 - カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 5 - (プロモメチル) フラン - 2 - カルボン酸エチルエステルを用いて実施例 305 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)397.28(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 308. 3 - ベンジル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4 - (1 - ベンジル - 6 - ベンジルオキシメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - (6 - ベンジルオキシメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびベンジルプロマイドを実施例 116 d と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.48(s,9H)3.13-3.18(m,4H)3.50-3.54(m,4H)4.72(s,2H)5.61(s,2H)5.65(s,2H)7.20-7.35(m,10H)8.22(s,1H)

b) 3 - ベンジル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - (1 - ベンジル - 6 - ベンジルオキシメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例 117 と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

3.31-3.37(m,4H)3.40-3.46(m,4H)5.68(s,2H)7.22-7.36(m,5H)8.25(s,1H)

MS m/e(ESI)311.24(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 309. 3 - ベンジル - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4 - (1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

3 - ベンジル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258 a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.47(s,9H)3.12-3.16(m,4H)3.47-3.52(m,4H)5.58(s,2H)7.20-7.34(m,5H)8.20(s,1H)10.04(br.s,1H)

b) 3 - ベンジル - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - (1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピ

10

20

30

40

50

リダジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル] ヨウ化メチルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た

¹H-NMR(CD₃OD)

3.29-3.35(m,4H)3.36-3.41(m,4H)3.83(s,3H)5.68(s,2H)7.21-7.34(m,5H)8.20(s,1H)

MS m/e(ESI)325.01(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 1 0 . 3 - ベンジル - 5 - (2 - オキソ - 2 - フェニルエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - ブロモアセトフェノールを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

10

¹H-NMR(CD₃OD)

3.31-3.36(m,4H)3.44-3.49(m,4H)5.69(s,2H)5.77(s,2H)7.22-7.52(m,8H)8.06(d,J=9.3 Hz,2H)8.32(s,1H)

MS m/e(ESI)429.39(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 1 1 . 3 - ベンジル - 5 - (2 - フェニルエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび (2 - ブロモエチル) ベンゼンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃)

3.11(t,J=8.1Hz,2H)3.24-3.29(m,4H)3.37-3.42(m,4H)4.46(t,J=8.1Hz,2H)5.58(s,2H)7.09-7.34(m,10H)8.20(s,1H)

MS m/e(ESI)415.54(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 1 2 . 3 - ベンジル - 5 - (2 - フェノキシエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

30

¹H-NMR(CDCl₃)

3.21-3.24(m,4H)3.37-3.42(m,4H)4.37(t,J=5.8Hz,2H)4.64(t,J=5.8Hz,2H)5.58(s,2H)6.86-6.94(m,3H)7.07-7.34(m,7H)8.21(s,1H)

MS m/e(ESI)431.57(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 1 3 . 3 - ベンジル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - プロピニル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 3 - ブロモ - 1 - プロピルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

40

MS m/e(ESI)349.31(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 1 4 . [3 - ベンジル - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イル] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびプロモアセトニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)350.30(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 1 5 . 3 - ベンジル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオ

50

口酢酸塩

4 - [1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - ブロモエタノールを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)355.32(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 1 6 . 3 - ベンジル - 5 - (2 - メトキシエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ

酢酸塩

4 - [1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)369.35(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 1 7 . [3 - ベンジル - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イル] 酢酸エチルエステル トリフ

ルオロ酢酸塩

4 - [1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびブromo酢酸エチルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)397.33(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 1 8 . 3 - ベンジル - 5 - [2 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - オキソエチル] - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダ

ジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - ブロモ - 3 - メトキシアセトフェノンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)459.34(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 1 9 . 2 - [3 - ベンジル - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] ベンゾニトリル

トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - ベンジル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)326.33(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 2 0 . 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - プロピニル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 3 - ブロモ - 1 - プロピンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

2.99(t, J=3.3Hz, 1H)3.45-3.49(m, 4H)3.65-3.69(m, 4H)3.83(s, 3H)5.75(d, J=3.3Hz, 2H)8.20(s, 1H)

MS m/e(ESI)273.1(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 2 1 . 3 - (2 - プテニル) - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 1 - ブロモ - 2 - プテンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.69 and 1.84(dd, J=6.3, 1.3Hz and dd, J=6.3, 1.3Hz, 3H)3.43-3.48(m, 4H)3.54-3.58(m

10

20

30

40

50

,4H)3.82 and 3.84(s,3H)4.94 and 5.07(d,J=6.5Hz and d,J=6.5Hz,2H)5.63-5.80 and 6.11-6.20(m,2H)8.19 and 8.22(s,1H)

MS m/e(ESI)289.2(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 2 2 . 5 - メチル - 3 - (2 - ペンテニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩
4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 1 - ブロモ - 2 - ペンテンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

0.97 and 1.08(t,J=7.7Hz and t,J=7.7Hz,3H)2.04-2.27(m,2H)3.42-3.46(m,4H)3.54-3.58(m,4H)3.81 and 3.84(s,3H)4.91-4.96(m,2H)5.59-5.81 and 6.14-6.22(m,2H)8.19 and 8.22(s,1H)

MS m/e(ESI)303.25(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 2 3 . 5 - メチル - 3 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 1 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ブテンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.75(s,3H)1.83(s,3H)3.43-3.47(m,4H)3.52-3.57(m,4H)3.84(s,3H)5.00(d,J=6.8Hz,2H)5.40-5.45(m,1H)8.17(s,1H)

MS m/e(ESI)303.27(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 2 4 . 3 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびシクロプロピルメチルプロマイドを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

0.44-0.55(m,4H)0.81-0.85(s,1H)3.42-3.46(m,4H)3.54-3.58(m,4H)3.83(s,3H)4.39(d,J=6.6Hz,2H)8.21(s,1H)

MS m/e(ESI)289.25(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 2 5 . 5 - [2 - (2 - アミノフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 6 - [2 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - ブロモ - 2 - ニトロアセトフェノンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.49(s,9H)1.83(t,J=2.3Hz,3H)3.37-3.44(m,4H)3.50-3.55(m,4H)5.04(q,J=2.3Hz,2H)5.44(s,2H)7.62(m,1H)7.71-7.74(m,2H)8.13(d,J=7.9Hz,1H)8.21(s,1H)

b) 5 - [2 - (2 - アミノフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 6 - [2 - (2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソエチル]

10

20

30

40

50

- 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 5 8 g のエタノール 5 m l 溶液に水 2 m l 、鉄 0 . 0 7 0 g および塩化アンモニウム 0 . 0 0 7 g を加え、3 時間加熱還流した。反応液を濾過し、減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン 4 m l に溶解し、トリフルオロ酢酸 4 m l を加えた。2 時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 0 5 1 g を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.82(t, J=2.3Hz, 3H)3.45-3.50(m, 4H)3.68-3.72(m, 4H)5.16(q, J=2.3Hz, 2H)5.68(s, 2H)6.56(t, J=7.2Hz, 1H)6.67(d, J=7.2Hz, 1H)7.30(t, J=7.2Hz, 1H)7.85(d, J=7.2Hz, 1H)8.25(s, 1H)

MS m/e(ESI)406.22(MH⁺-2CF₃COOH)

実施例 3 2 6 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 , 7 - ジメチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル - 7 0 で、窒素の雰囲気下、4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 5 0 g のテトラヒドロフラン 3 m l 溶液にメチルマグネシウムブロマイドの 0 . 3 M テトラヒドロフラン溶液 0 . 5 m l を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの 5 % 水溶液 1 0 m l を加え、酢酸エチル 3 0 m l で抽出した。有機層を水 1 0 m l と塩化ナトリウムの飽和水溶液 1 0 m l で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1) 溶出分画より標記化合物 0 . 0 4 9 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.37(t, J=7.1Hz, 3H)1.47(d, J=6.9Hz, 3H)1.48(s, 9H)1.81(t, J=2.3Hz, 3H)3.17-3.22(m, 4H)3.55-3.59(m, 4H)3.84(d, J=6.9Hz, 1H)4.38(q, J=7.1Hz, 2H)4.78(q, J=2.3Hz, 2H)5.12(quin t, J=6.9Hz, 1H)

b) 4 - [4 - アセチル - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル を実施例 1 1 5 g と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.38(t, J=7.1Hz, 3H)1.48(s, 9H)1.79(t, J=2.3Hz, 3H)2.53(s, 3H)3.14-3.18(m, 4H)3.56-3.60(m, 4H)4.38(q, J=7.1Hz, 2H)4.77(q, J=2.3Hz, 2H)

c) 3 - (2 - ブチニル) - 5 , 7 - ジメチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [4 - アセチル - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 1 9 g のエタノール 3 m l 溶液にメチルヒドラジン 0 . 1 5 m l を加え、1 1 0 で 25 時間加熱した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン 0 . 5 m l に溶解し、トリフルオロ酢酸 0 . 5 m l を加えた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 0 1 7 g を得た。

MS m/e(ESI)301.33(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 2 7 . 3 - (2 - ブチニル) - 7 - フェニル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

10

20

30

40

50

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - (1 - ヒドロキシフェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびフェニルマグネシウムプロマイドを実施例 3 2 6 a と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.33(t, J=7.3Hz, 3H)1.48(s, 9H)1.81(t, J=2.2Hz, 3H)3.16-3.27(m, 4H)3.55-3.59(m, 4H)4.24-4.34(m, 2H)4.39(d, J=8.3Hz, 1H)4.78(q, J=2.2Hz, 2H)6.09(d, J=8.3Hz, 1H)7.22(t, J=8.0Hz, 1H)7.30(t, J=8.0Hz, 2H)7.41(d, J=8.0Hz, 2H)

b) 4 - [4 - ベンゾイル - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - (1 - ヒドロキシフェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例 1 1 5 g と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

0.92(t, J=7.1Hz, 3H)1.48(s, 9H)1.83(t, J=2.3Hz, 3H)3.22-3.28(m, 4H)3.57-3.62(m, 4H)4.03(q, J=7.1Hz, 2H)4.88(q, J=2.3Hz, 2H)7.43(t, J=8.1Hz, 2H)7.55(t, J=8.1Hz, 1H)7.92(d, J=8.1Hz, 2H)

c) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - (1 - ヒドロキシフェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびヒドラジンを実施例 1 1 5 h と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.50(s, 9H)1.83(t, J=2.3Hz, 3H)3.44-3.48(m, 4H)3.63-3.67(m, 4H)5.15(q, J=2.3Hz, 2H)7.40-7.50(m, 3H)8.34(d, J=8/1Hz, 2H)10.70(s, 1H)

d) 3 - (2 - ブチニル) - 7 - フェニル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例 1 1 5 i と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)349.30(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 2 8 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 7 - フェニル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびヨウ化メチルを実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.83(t, J=2.4Hz, 3H)3.47-3.51(m, 4H)3.71-3.75(m, 4H)3.92(s, 3H)5.22(q, J=2.4Hz, 2H)7.43-7.48(m, 3H)8.35(d, J=8.1Hz, 2H)

MS m/e(ESI)363.31(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 2 9 . [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 7 - フェニル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよびプロモ酢酸 t - ブチルエステルを実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化

10

20

30

40

50

化合物を得た。

MS m/e(ESI)407.29(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 330 . 2 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 7 - フェニル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 5 - イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモメチルベンゾニトリルを実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)464.33(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 331 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 155 g の N , N - ジメチルホルムアミド 3 m l 溶液に亜鉛 0 . 065 g およびトリフルオロヨウ化メチル 0 . 200 g の N , N - ジメチルホルムアミド 2 m l 溶液を加え、超音波の照射下で 30 分攪拌した。酢酸エチル 30 m l および塩化アンモニウムの 5 % 水溶液 30 m l を加え、有機層を水 20 m l で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 20 m l で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9) 溶出分画より、標記化合物 0 . 013 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.39(t, J=6.9Hz, 3H)1.48(s, 9H)1.83(t, =2.4Hz, 3H)3.15-3.26(m, 4H)3.55-3.60(m, 4H)4.34(qq, J=10.2, 6.9Hz, 2H)4.53-4.64(br. s, 1H)4.83(qq, J=17.6, 2.4Hz, 2H)5.39-5.47(br. s, 1H)

b) 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - エトキシカルボニル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 013 g のジクロロメタン 4 m l 溶液にデス - マーチン (Des s - M a r t i n) 試薬 0 . 060 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。ジクロロメタン 5 m l 、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 10 m l および亜硫酸水素ナトリウム 0 . 100 g を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエタノール 4 m l に溶解し、メチルヒドラジン 0 . 2 m l を加え、20 時間 110 ° で加熱した、溶媒を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン 0 . 5 m l に溶解し、トリフルオロ酢酸 0 . 5 m l を加えた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 008 g を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.83(t, J=2.3Hz, 3H)3.45-3.49(m, 4H)3.71-3.75(m, 4H)3.87(s, 3H)5.18(q, J=2.3Hz, 2H)

MS m/e(ESI)355.16(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 332 . 1 - (2 - ブチニル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

a) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - (シアノ - ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシ

10

20

30

40

50

カルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル
エステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - メトキシカルボニル - 4 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルのアセトニトリル 15 ml 溶液にシアノ化ナトリウム 0.200 g および酢酸 0.010 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチル 100 ml を加え、水 50 ml で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3) 溶出分画より、標記化合物 0.274 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.49(s, 9H)1.83(t, J=2.5Hz, 3H)3.19-3.23(m, 4H)3.56-3.60(m, 4H)3.95(s, 3H)4.68(d, J=9.0Hz, 1H)4.82(q, J=2.5Hz, 2H)5.72(d, J=9.0Hz, 1H)

b) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - (カロバモイル - ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

5 で 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - (シアノ - ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.274 g のメタノール 8 ml 溶液に過酸化水素 30% 水溶液 3.2 ml および 28% アンモニア水 3.2 ml を加え 15 時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液 100 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、メタノール - 酢酸エチル (1 : 9) 溶出分画より、標記化合物 0.039 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.48(s, 9H)1.83(t, J=2.5Hz, 3H)3.13-3.25(m, 4H)3.54-3.57(m, 4H)3.91(s, 3H)4.33-4.37(br. s, 1H)4.77(q, J=2.5Hz, 2H)5.54(s, 1H)5.63(s, 1H)6.82(s, 1H)

c) 4 - [4 - アミノオキサリル - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - メトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

0 で 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - (カロバモイル - ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.038 g のジクロロメタン 2 ml 溶液にトリエチルアミン 0.051 ml および三酸化硫黄ピリジン 0.058 g のジメチルスルホキシド 1 ml 溶液を加え、15 時間室温で攪拌した。更にトリエチルアミン 0.102 ml および三酸化硫黄ピリジン 0.116 g のジメチルスルホキシド 1 ml 溶液を加え、8 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50 ml を加え、有機層を硫酸 1% 水溶液 20 ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 1) 溶出分画より、標記化合物 0.021 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.48(s, 9H)1.82(t, J=2.5Hz, 3H)3.19-3.23(m, 4H)3.56-3.59(m, 4H)3.84(s, 3H)4.84(q, J=2.5Hz, 2H)5.62(br. s, 1H)7.02(br. s, 1H)

d) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - カロバモイル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [4 - アミノオキサリル - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - メトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例 1 15 h と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.50(s, 9H)1.84(t, J=2.3Hz, 3H)3.46-3.50(m, 4H)3.63-3.66(m, 4H)3.99(s, 3H)5.12(q, J=2.3Hz, 2H)6.16(s, 1H)8.85(s, 1H)

e) 1 - (2 - ブチニル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル)

10

20

30

40

50

- 6, 7 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - カルボキサミド トリフル
オロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - カルバモイル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジ
ヒドロ - 1 H - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 -
カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例 1 1 5 i と同様に処理し、標記化合物を得た。
MS m/e (ESI) 330.18 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 3 3 . 1 - (2 - ブチニル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 2 - (ピペラジン -
1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - カルボニトリル
トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - カルバモイル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジ 10
ヒドロ - 1 H - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1
- カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 1 5 g のジクロロメタン 1 m l 溶液にトリエチ
ルアミン 0 . 0 3 0 m l およびオキシ塩化リン 0 . 0 1 5 m l を加え、15 時間室温で攪
拌した。ジクロロメタン 1 m l およびトリフルオロ酢酸 1 m l を加え、1 時間後溶媒を減圧
濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0
. 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 0 0 1 g を得た

¹H-NMR (CD₃OD)

1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.74-3.78 (m, 4H) 3.88 (s, 3H) 5.18 (q, J=2.3Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 312.25 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 3 4 . 3 - (2 - ブチニル) - 7 - ジメチルアミノ - 5 - メチル - 2 - (ピペ
ラジン - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン
トリフルオロ酢酸塩

a) 1 - ベンジル - 7 - クロロ - 5 - メチル - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d]
ピリダジン - 4 - オン

1 - ベンジル - 7 - クロロ - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 -
オン (J . A . Carbon Journal of the American Ch
emical Society , 8 0 , p 6 0 8 3 , 1 9 5 8 ; ジェー・エイ・カ
ーボン ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、80、6083
頁、1958) 1 . 0 3 5 g の N, N - ジメチルホルムアミド 3 0 m l 溶液に炭酸カリウ
ム 0 . 6 0 4 g およびヨウ化メチル 0 . 2 9 7 m l を加え、15 時間室温で攪拌した。酢
酸エチル 3 0 0 m l および水 1 0 0 m l を加え、有機層を水 1 0 0 m l で 2 回と塩化ナト
リウムの飽和水溶液 1 0 0 m l で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した
。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標
記化合物 0 . 2 8 0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

3.86 (s, 3H) 5.64 (s, 2H) 7.11-7.16 (m, 2H) 7.35-7.43 (m, 3H) 7.90 (s, 1H)

b) 1 - ベンジル - 7 - ジメチルアミノ - 5 - メチル - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ [4
, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

1 - ベンジル - 7 - クロロ - 5 - メチル - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリ 40
ダジン - 4 - オン 0 . 1 3 8 g のエタノール 2 m l 溶液にジメチルアミンの 5 0 % 水溶液
2 m l を加え、130 °C で 7 2 時間加熱した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮した。残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール - 酢酸エチル (1 : 1 9
) 溶出分画より標記化合物 0 . 1 3 9 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

2.73 (s, 6H) 3.79 (s, 3H) 5.59 (s, 2H) 7.12-7.16 (m, 2H) 7.30-7.39 (m, 3H) 7.79 (s, 1H)

c) 1 - ベンジル - 2 - クロロ - 7 - ジメチルアミノ - 5 - メチル - 1, 5 - ジヒドロ
イミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

室温で窒素の雰囲気下、ジイソプロピルアミン 0 . 3 2 0 m l のテトラヒドロフラン 2 m
l 溶液にジブチルマグネシウム 1 モルテトラヒドロフラン溶液 1 . 1 5 m l を加え、8 時 50

間攪拌した。室温で窒素の雰囲気下、この溶液を 1 - ベンジル - 7 - ジメチルアミノ - 5 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン 0 . 1 6 2 g のテトラヒドロフラン 4 m l 溶液に加え、15 時間室温で攪拌した後、ヘキサクロロエタン 0 . 5 4 0 g のテトラヒドロフラン 5 m l 溶液を滴下した。4 時間攪拌した後、塩化アンモニウムの 5 % 水溶液 3 0 m l を加え、酢酸エチル 1 0 0 m l で抽出した。有機層を水 3 0 m l と塩化ナトリウム飽和水溶液 3 0 m l で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 1) 溶出分画より標記化合物 0 . 0 9 4 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

2.68(s,6H)3.78(s,3H)5.60(s,2H)7.05-7.08(m,2H)7.29-7.37(m,3H)

10

d) 4 - [1 - ベンジル - 7 - ジメチルアミノ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1 - ベンジル - 2 - クロロ - 7 - ジメチルアミノ - 5 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オンを実施例 1 1 6 c と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.47(s,9H)2.68(s,6H)3.19-3.22(m,4H)3.41-3.46(m,4H)3.76(s,3H)5.40(s,2H)6.88(m,2H)7.20-7.25(m,3H)

20

e) 4 - [7 - ジメチルアミノ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - ベンジル - 7 - ジメチルアミノ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 1 1 7 g のテトラヒドロフラン 5 m l 溶液を液化アンモニア 1 5 m l に加え、還流下でリチウム 0 . 0 0 9 g を加えた。塩化アンモニウムの 5 % 水溶液 1 m l を加え、溶媒を蒸発させた。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 0 0 7 g を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

30

1.48(s,9H)3.11(s,6H)3.55-3.58(m,8H)3.69(s,3H)

f) 3 - (2 - ブチニル) - 7 - ジメチルアミノ - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - ジメチルアミノ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 1 - プロモ - 2 - プチンを実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.80(t,J=2.3Hz,3H)2.75(s,6H)3.44-3.48(m,4H)3.62-3.65(m,4H)3.68(s,3H)5.16(q,J=2.3Hz,2H)

40

MS m/e(ESI)330.16(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 3 5 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 4 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 4 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 , 5 - ジアミノ - 2 - メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン [C A S No 4 7 2 5 - 7 6 - 2] (Martine Beljean - Leymarie , Michel Pays and Jean - Claude Richer Canadian Journal of Chemistry 6 1 , p 2 5 6 3 , 1 9 8 3 ; マルチーン・ベレ

50

ジェアン・レマリエ、ミシェル・ペー、ジェアン・クラウド・リーシェ カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリ、61、2563頁、1983) 0.292 gおよび4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.426 gのエタノール 16 ml 溶液に塩化鉄(III) 2.71 gを加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物 0.061 gを得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

2.06-2.17(m, 2H) 2.28-2.35(m, 2H) 3.15-3.24(m, 2H) 3.29-3.35(m, 1H) 3.50-3.56(m, 2H) 3.85(s, 3H) 8.28(s, 1H)

b) 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258aと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.50(s, 9H) 2.02-2.16(m, 4H) 2.85-2.99(br. s, 2H) 3.23(tt, J=11.9, 4.0Hz, 1H) 3.95(s, 3H) 4.11-4.40(br. s, 2H) 8.39(s, 1H) 13.90(s, 1H)

c) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 119dと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.48(s, 9H) 1.81(t, J=2.3Hz, 3H) 1.93-2.00(m, 4H) 2.85-2.96(br. s, 2H) 3.14(quint, J=7.9 Hz, 1H) 3.85(s, 3H) 4.16-4.37(br. s, 2H) 5.39(q, J=2.3Hz, 2H) 8.24(s, 1H)

d) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115iと同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.80(t, J=2.3Hz, 3H) 2.10-2.11(m, 2H) 2.25-2.32(m, 2H) 3.18-3.41(m, 3H) 3.56-3.61(m, 2H) 3.83(s, 3H) 5.47(t, J=2.3Hz, 2H) 8.27(s, 1H)

MS m/e(ESI) 286.27(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 336. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 3-(2-ブチニル)-4-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン 2.0 g、1-ブromo-2-ブチン 1.37 ml、炭酸カリウム 1.98 gをN,N-ジメチルホルムアミド 15 mlに懸濁し、室温にて18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:2 溶出分画より、1位アルキル化体と標記化合物の 1:1 混合物 1.79 gを得た。

b) 3-(2-ブチニル)-2,4-ジクロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

ドライアイス-メタノール浴にて、3-(2-ブチニル)-4-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン 490 mgのテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液 2.22 mlを滴下し、-66 以下で20分

10

20

30

40

50

間攪拌した。得られた反応混合物をヘキサクロロエタン 1.13 g のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に、内温が -63 以下になるように滴下して、同浴で 1 時間 40 分攪拌して、飽和塩化アンモニア水溶液を加えた。この混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してろ過した。ろ液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル 2 : 1 溶出分画より茶色油状物 120 mg を得た。

¹H-NMR (d6-DMSO)

: 1.78 (s, 3H) 5.29 (s, 2H) 7.70 (d, J=5.6Hz, 1H) 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H)

c) 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - クロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

10

3 - (2 - ブチニル) - 2 , 4 - ジクロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン 211 mg、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 197 mg、炭酸水素ナトリウム 222 mg をエタノールに溶解させ、80 で 30 分、室温で 3 時間 20 分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル 3 : 1 溶出分画より、標記化合物 244 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

: 1.52 (s, 9H) 1.87 (s, 3H) 3.47-3.49 (m, 4H) 3.65-3.68 (m, 4H) 4.94 (s, 2H) 7.41 (d, J=5.2Hz, 1H) 8.15 (d, J=5.2Hz, 1H)

d) 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

20

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - クロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.3 mmol 相当のジメチルスルホキシド 2 ml に酢酸ナトリウム 98 mg を溶解させ、120 で 4 時間攪拌した後、反応液に炭酸カリウム 100 mg、ヨウ化メチル 1 ml を加えて室温にて攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過して、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール - 酢酸エチル 1 : 10 溶出分画より得た生成物 5 mg をトリフルオロ酢酸 0.5 ml に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.55 mg を得た。

30

MS m/e (ESI) 286 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 337. 3 - ベンジル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) アリル - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル) アミン

4 - エトキシ - 3 - ニトロピリジン塩酸塩 18.0 g のエタノール 400 ml 溶液にアリルアミン 40 ml を加え、8 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1) 溶出分画より標記化合物 13.6 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

40

4.00 (m, 2H) 5.29-5.35 (m, 2H) 5.87-5.98 (m, 1H) 6.63 (d, J=6.5Hz, 1H) 8.30 (d, J=6.5Hz, 1H) 8.31 (br. s, 1H) 9.23 (s, 1H)

b) N * 4 * - アリル - 2 - クロロピリジン - 3 , 4 - ジアミン

アリル - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル) アミン 3.02 g に 35% 塩酸 55 ml を加え 90 まで加熱した。塩化錫 19.1 g を加え、90 で 30 分反応させた。反応液を氷水で冷却し、氷水 250 ml を加えた。反応液を減圧濃縮した後、アンモニア - メタノールの飽和溶液 250 ml を加え、20 時間攪拌した。酢酸エチル 750 ml を加え、セライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1) 溶出分画より標記化合物 2.88 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

50

3.29-3.58(br.s,2H)3.84(d,J=6.3Hz,2H)4.26-4.37(br.s,1H)5.24(d,J=11.0Hz,1H)5.29(d,J=16.0Hz,1H)5.85-5.98(ddt,J=16.0,11.0,6.5Hz,1H)6.43(d,J=6.5Hz,1H)7.66(d,J=6.5Hz,1H)

c) 1-アリル-4-クロロ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン

N*4*-アリル-2-クロロピリジン-3,4-ジアミン 2.88gのアセトニトリル溶液に炭酸N,N-ジスチンイミジル 4.46gのアセトニトリル 400ml溶液を加え、70時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 500ml、水 300mlに溶解し、有機層を1N塩酸 100mlで2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 100mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ジクロロメタン(1:1)溶出分画より標記化合物 2.30gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

4.51(d,J=5.7Hz,1H)5.25(d,J=16.0Hz,1H)5.30(d,J=10.9Hz,1H)5.85-5.95(ddt,J=16.0,10.9,5.7Hz,1H)6.91(d,J=6.9Hz,1H)8.10(d,J=6.9Hz,1H)8.99(br.s,1H)

d) 1-アリル-3-ベンジル-4-クロロ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン

1-アリル-4-クロロ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン 1.05gのN,N-ジメチルホルムアミド 50ml溶液に炭酸カリウム 0.76gおよびベンジルプロマイド 0.94gを加え、室温で14時間攪拌した。水 300mlおよび酢酸エチル 300mlを加え、有機層を水 100mlで3回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 100mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 1.57gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

4.56(d,J=5.7Hz,1H)5.23(d,J=16.0Hz,1H)5.30(d,J=10.9Hz,1H)5.44(s,2H)5.85-5.95(ddt,J=16.0,10.9,5.7Hz,1H)6.91(d,J=6.9Hz,1H)7.25-7.34(m,5H)8.08(d,J=6.9Hz,1H)8.99(br.s,1H)

e) 3-ベンジル-4-クロロ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン

1-アリル-3-ベンジル-4-クロロ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン 0.75gの1,4-ジオキサン 15ml溶液に水 1.5ml、4-メチルモルホリンN-オキシド 1.06g、2%オスミウム酸水溶液 3mlおよび過ヨウ素酸ナトリウム 1.94gの水溶液 6mlを加え、18時間60℃で加熱した。水 200mlを加え、酢酸エチル 100mlで抽出した。有機層を水 2x50mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液 50mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)溶出分画より標記化合物 0.38gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

5.44(s,2H)7.01(d,J=6.5Hz,1H)7.30-7.38(m,5H)8.08(d,J=6.5Hz,1H)9.18(s,1H)

f) 3-ベンジル-2,4-ジクロロ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン

3-ベンジル-4-クロロ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン 0.383gにオキシ塩化リン 5mlおよび五塩化リン 0.338gを加え、24時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を氷水 50gに注ぎ、酢酸エチル 100mlで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1)溶出分画より標記化合物 0.13gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

5.43(s,2H)7.12(d,J=6.5Hz,1H)7.30-7.38(m,5H)8.18(d,J=6.5Hz,1H)

g) 4-(3-ベンジル-4-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-

10

20

30

40

50

イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

3 - ベンジル - 2、4 - ジクロロ - 1, 3 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン 0 . 1 2 7 g の N, N - ジメチルホルムアミド 1 m l 溶液にピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 9 4 g を加え、1 5 0 で 2 時間加熱した。酢酸エチル 2 5 m l を加え、有機層を水 1 0 m l で 3 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 1 0 m l で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 2) 溶出分画より標記化合物 0 . 0 2 9 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.44(s,9H)3.21-3.25(m,4H)3.49-3.53(m,4H)5.53(s,2H)7.08(d,J=6.5Hz,1H)7.30-7.38(m,5H)8.14(d,J=6.5Hz,1H) 10

h) 3 - ベンジル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - (3 - ベンジル - 4 - クロロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 0 2 9 g の N, N - ジメチルホルムアミド 2 m l 溶液に水 1 m l および 3 5 % 塩酸 1 m l を加え、3 6 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0 . 0 0 6 g を得た。

MS m/e(ESI)310.29(MH⁺ - CF₃COOH) 20

実施例 3 3 8 . 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩a) 2 - プロモ - 1 - (2 - ブチニル) - 1 H - イミダゾール - 4, 5 - ジカルボニトリル

2 - プロモ - 1 H - イミダゾール - 4, 5 - ジカルボニトリル [D A S No 5 0 8 4 7 - 0 9 - 1] 9 0 . 6 g の N, N - ジメチルホルムアミド 5 2 0 m l 溶液に炭酸カリウム 6 9 . 8 g および 1 - プロモ - 2 - ブチン 7 4 m l の N, N - ジメチルホルムアミド 5 0 m l 溶液を加え、5 0 で 8 時間加熱した。酢酸エチル 1 l と水 5 0 0 m l を加え、有機層を水 5 0 0 m l で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 5 0 0 m l で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4) 溶出分画より標記化合物 4 8 . 0 g を得た。 30

¹H-NMR(CDCI₃)

1.87(t,J=2.3Hz,3H)4.85(q,J=2.3Hz,2H)

b) 2 - プロモ - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 エチルエステル

2 - プロモ - 1 - (2 - ブチニル) - 1 H - イミダゾール - 4, 5 - ジカルボニトリル 4 8 . 0 g のエタノール 5 0 0 m l 溶液に濃硫酸 2 5 m l を加え、1 1 0 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 5 0 0 m l と水 5 0 0 m l に溶解し、水酸化カリウムで pH 8 に調整した。水層を酢酸エチル 5 0 0 m l で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3) 溶出分画より標記化合物 2 1 . 7 g を得た。 40

¹H-NMR(CDCI₃)

1.43(t,J=7.0Hz,3H)1.87(t,J=2.3Hz,3H)4.46(q,J=7.0Hz,2H)4.85(q,J=2.3Hz,2H)

c) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 4 - エトキシカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

2 - プロモ - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 エチルエステル 2 1 . 7 g を実施例 1 1 5 b と同様に処理し、標記化合物 2 5 . 1 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.43(t, J=7.0Hz, 3H)1.49(s, 9H)1.87(t, J=2.3Hz, 3H)3.22-3.26(m, 4H)3.56-3.61(m, 4H)4.44(q, J=7.0Hz, 2H)4.68(q, J=2.3Hz, 2H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 25.1gのエタノール500ml溶液に5N水酸化ナトリウム溶液16mlを加え、2時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル1lおよび水500mlに溶解し、2N塩酸50mlを加えた。有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液200mlで洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し標記化合物23.2gを得た。

10

¹H-NMR(CDCl₃)

1.49(s, 9H)1.87(t, J=2.3Hz, 3H)3.22-3.26(m, 4H)3.56-3.61(m, 4H)4.68(q, J=2.3Hz, 2H)

e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

-10で4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 22.9gのテトラヒドロフラン600mlにトリエチルアミン6.9gおよびクロロギ酸イソブチル10.19gのテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下した。沈殿物を濾過で除去した後、溶液を再び-10まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム9.45gの水100ml溶液を滴下した。1時間後、酢酸エチル500mlおよび水500mlを加え、1N塩酸でpH5に一度調整した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液でpH10に調整した。有機層を水500mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液500mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(4:1)溶出分画より標記化合物19.1gを得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃)

1.48(s, 9H)1.84(t, J=2.3Hz, 3H)2.26(t, J=6.3Hz, 1H)3.13-3.17(m, 4H)3.53-3.57(m, 4H)4.58(q, J=2.3Hz, 2H)4.64(d, J=6.3Hz, 2H)

f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.35gのジクロロメタン5ml溶液に二酸化マンガン3.28gを加え、反応液を室温で15時間、加熱還流下で5時間攪拌した後、濾過し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)溶出分画より標記化合物1.11gを得た。

30

¹H-NMR(CDCl₃)

1.50(s, 9H)1.88(t, J=2.3Hz, 3H)3.24-3.28(m, 4H)3.59-3.63(m, 4H)4.70(q, J=2.3Hz, 2H)9.87(s, 1H)

g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5で窒素の雰囲気下、ジエチルホスホノ酢酸エチル0.243gのテトラヒドロフラン5ml溶液に水素化ナトリウム0.038gを加えた。4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.310gのテトラヒドロフラン5mlを加え、30分攪拌した後、酢酸エチル50mlおよび0.1N水酸化ナトリウム25mlを加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(3:7)溶出分画より標記化合物0.380gを得た。

40

¹H-NMR(CDCl₃)

1.33(t, J=7.4Hz, 3H)1.50(s, 9H)1.86(t, J=2.3Hz, 3H)3.19-3.23(m, 4H)3.55-3.59(m, 4H)4.25(q, J=7.4Hz, 2H)4.59(q, J=2.3Hz, 2H)6.70(d, J=15.8Hz, 1H)7.50(d, J=15.8Hz, 1H)

50

h) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 4 - (2 - カルボキシビニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 4 - (2 - エトキシカルボニルビニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例 3 3 8 d と同様に処理し標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.50(s,9H)1.86(t,J=2.3Hz,3H)3.19-3.23(m,4H)3.55-3.59(m,4H)4.59(q,J=2.3Hz,2H)6.70(d,J=15.8Hz,1H)7.50(d,J=15.8Hz,1H)

i) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 4 - (2 - アジドカルボニルビニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 4 - (2 - カルボキシビニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.200 g、トリエチルアミン 0.073 ml およびジフェニルホスホン酸アジド 0.108 ml の t - ブタノール 2 ml 溶液を 4 時間 50 で加熱した。酢酸エチル 50 ml を加え、水 20 ml で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3) 溶出分画より標記化合物 0.178 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.48(s,9H)1.86(t,J=2.2Hz,3H)3.19-3.23(m,4H)3.55-3.59(m,4H)4.59(q,J=2.2Hz,2H)6.67(d,J=15.4Hz,1H)7.56(d,J=15.4Hz,1H)

j) 4 - [4 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノビニル) - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 4 - (2 - アジドカルボニルビニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.178 g の t - ブタノール 10 ml 溶液を 15 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (9 : 11) 溶出分画より標記化合物 0.169 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.48(s,9H)1.84(t,J=2.2Hz,3H)3.16-3.19(m,4H)3.54-3.58(m,4H)4.51(q,J=2.2Hz,2H)5.83(d,J=15.0Hz,1H)6.43-6.53(m,1H)7.55-7.66(m,1H)

k) 4 - [4 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノビニル) - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - カルバモイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [4 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノビニル) - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例 3 3 2 b と同様に処理し標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.48(s,9H)1.84(t,J=2.2Hz,3H)3.21-3.25(m,4H)3.54-3.58(m,4H)4.68(q,J=2.2Hz,2H)5.90(br.s,1H)6.36(br.d,J=14.8Hz,1H)6.92(br.d,J=8.4Hz,1H)7.45(br.s,1H)7.52(m,1H)

l) 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [4 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノビニル) - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - カルバモイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.0075 g のエタノール 0.3 ml 溶液に 5 N 塩酸 0.1 ml を加え、15 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0043 g を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.81(t,J=2.4Hz,3H)3.45-3.48(m,4H)3.62-3.65(m,4H)5.15(q,J=2.4Hz,2H)6.60(d,J=7. 50

1Hz, 1H)7.18(d, J=7.1Hz, 1H)

MS m/e(ESI)272.32(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 3 9 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - フェニルエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 3 - (2 - ブチニル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 2 5 8 a と同様に処理し標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

1.49(s, 9H)1.83(t, J=2.3Hz, 3H)3.35-3.39(m, 4H)3.60-3.64(m, 4H)5.07(q, J=2.3Hz, 2H)6.55(d, J=7.1Hz, 1H)6.97(d, J=7.1Hz, 1H)

b) 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - フェニルエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび (2 - プロモエチル) ベンゼンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.83(t, J=2.4Hz, 3H)3.05(t, J=7.3Hz, 2H)3.45-3.48(m, 4H)3.62-3.65(m, 4H)4.26(t, J=7.3Hz, 2H)5.18(q, J=2.4Hz, 2H)6.46(d, J=7.3Hz, 1H)7.15(d, J=7.3Hz, 1H)7.16-7.30(m, 5H)

MS m/e(ESI)376.36(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 4 0 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - フェノキシエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.80(t, J=2.4Hz, 3H)3.45-3.48(m, 4H)3.62-3.65(m, 4H)4.30(t, J=5.5Hz, 2H)4.44(t, J=5.5Hz, 2H)5.16(q, J=2.4Hz, 2H)6.59(d, J=6.1Hz, 1H)6.87-6.91(m, 3H)7.20-7.24(m, 2H)7.50(d, J=6.1Hz, 1H)

MS m/e(ESI)392.34(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 4 1 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - オキソ - 2 - フェニルエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモアセトフェノンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.79(t, J=2.3Hz, 3H)3.46-3.50(m, 4H)3.64-3.68(m, 4H)5.16(q, J=2.3Hz, 2H)5.61(s, 2H)6.65(d, J=7.3Hz, 1H)7.37(d, J=7.3Hz, 1H)7.57(t, J=8.0Hz, 2H)7.69(t, J=8.0Hz, 1H)8.10(d, J=8.0Hz, 2H)

MS m/e(ESI)392.34(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 3 4 2 . 2 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

10

20

30

40

50

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.78(t, J=2.3Hz, 3H)3.45-3.49(m, 4H)3.64-3.67(m, 4H)5.14(q, J=2.3Hz, 2H)5.47(s, 2H)6.67(d, J=7.0Hz, 1H)7.20(dd, J=7.2, 1.0Hz, 1H)7.46(td, J=7.2, 1.0Hz, 1H)7.50(d, J=7.0Hz, 1H)7.60(td, J=7.2, 1.0Hz, 1H)7.80(dd, J=7.2, 1.0Hz, 1H)

MS m/e(ESI)387.34(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 4 3 . 3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 メチルエステル
トリフルオロ酢酸塩

10

a) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - チオカルバモイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - シアノ - 4 - ヒドロキシメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 3 . 5 9 6 g のエタノール 5 0 m l 溶液に硫化アンモニウム 5 0 % 水溶液 1 0 m l を加え、1 6 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 4 0 0 m l を加え、水 1 0 0 m l で 3 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 1 0 0 m l で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (4 : 1) 溶出分画より標記化合物 3 . 2 2 1 g を得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃)

1.49(s, 9H)1.84(t, J=2.4Hz, 3H)3.17-3.21(m, 4H)3.54-3.60(m, 4H)3.62(t, J=5.8Hz, 1H)4.68(d, J=5.8Hz, 2H)5.05(q, J=2.4Hz, 2H)7.35(br. s, 1H)8.46(br. s, 1H)

b) 4 - [4 - (t - ブチルジフェニルシラニルオキシメチル) - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - チオカルバモイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - チオカルバモイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 3 . 2 2 1 g の N , N - ジメチルホルムアミド 2 5 m l 溶液にイミダゾール 0 . 6 6 8 g および t - ブチルクロロジフェニルシラン 2 . 7 0 g を加え、1 6 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 3 0 0 m l を加え、有機層を水 1 0 0 m l で 3 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 1 0 0 m l で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3) 溶出分画より標記化合物 4 . 3 5 7 g を得た。

30

¹H-NMR(CDCl₃)

1.05(s, 9H)1.49(s, 9H)1.84(t, J=2.4Hz, 3H)3.06-3.11(m, 4H)3.53-3.57(m, 4H)4.74(s, 2H)5.19(q, J=2.4Hz, 2H)7.31(br. d, J=4.1Hz, 1H)7.37(t, J=7.2Hz, 4H)7.44(d, J=7.2Hz, 2H)7.63(d, J=7.2Hz, 4H)9.28(br. d, J=4.1Hz, 1H)

c) 4 - [4 - (t - ブチルジフェニルシラニルオキシメチル) - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - メチルスルファニルカルボニミドイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

40

4 - [4 - (t - ブチルジフェニルシラニルオキシメチル) - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - チオカルバモイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 4 . 3 5 1 g のジクロロメタン 1 0 0 m l 溶液にテトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム 1 . 2 3 g を加え、室温で 1 5 時間攪拌した。酢酸エチル 3 0 0 m l を加え、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 1 0 0 m l と塩化アンモニウム飽和水溶液 1 0 0 m l で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。標記化合物 4 . 4 3 9 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

50

1.05(s,9H)1.49(s,9H)1.84(br.s,3H)2.36(br.s,3H)3.11-3.15(m,4H)3.54-3.58(m,4H)4.63(br.s,2H)4.66(br.s,2H)7.37(t,J=7.2Hz,4H)7.44(d,J=7.2Hz,2H)7.63(d,J=7.2Hz,4H)
d) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - メチルスルファニルカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [4 - (t - ブチルジフェニルシラニルオキシメチル) - 1 - (2 - ブチニル) - 5 - メチルスルファニルカルボニドイル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 5 . 0 5 g のテトラヒドロフラン 1 0 0 m l 溶液に 5 N 塩酸 3 0 m l を加え、 2 2 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し残渣をジクロロメタン 1 0 0 m l に溶解し、二炭酸ジ - t - ブチル 2 . 0 5 g を加え、 5 N 水酸化ナトリウムでアルカリ性にたもち、 2 時間攪拌した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3) 溶出分画より標記化合物 2 . 2 4 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.49(s,9H)1.84(t,J=2.3Hz,3H)2.47(s,3H)3.21-3.25(m,4H)3.27(t,J=5.6Hz,1H)3.56-3.60(m,4H)4.81(q,J=2.4Hz,2H)4.89(d,J=5.6Hz,2H)

e) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - ホルミル - 5 - メチルスルファニルカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - メチルスルファニルカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル を実施例 1 1 5 g と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.48(s,9H)1.84(t,J=2.3Hz,3H)2.58(s,3H)3.22-3.26(m,4H)3.56-3.60(m,4H)4.80(q,J=2.4Hz,2H)9.88(s,1H)

f) 2 - (4 - t - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 , 6 - ジカルボン酸 5 - ベンジルエステル 6 - メチルエステル

ベンジルオキシカルボニルアミノ (ジメトキシホスホリル) - 酢酸 メチルエステル 0 . 1 7 4 g のジクロロメタン 2 m l 溶液に 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] - 7 - ウンデセン 0 . 0 7 9 g および 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 4 - ホルミル - 5 - メチルスルファニルカルボニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0 . 1 9 4 g のジクロロメタン 5 m l を加え、 1 6 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 2) 溶出分画より標記化合物 0 . 1 4 7 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.49(s,9H)1.83(t,J=2.3Hz,3H)3.37-3.41(m,4H)3.59-3.64(m,4H)3.83(s,3H)5.04(q,J=2.3Hz,2H)5.46(s,2H)7.33-7.38(m,3H)7.41(s,1H)7.45-7.48(m,2H)

g) 4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 6 - トリメトキシメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

窒素の雰囲気下、メタノール 2 m l にナトリウム 0 . 0 2 3 g を加え、水素の発生が終わったら 2 - (4 - t - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 , 6 - ジカルボン酸 5 - ベンジルエステル 6 - メチルエステル 0 . 1 4 7 g のメタノール 2 m l 溶液を加えた。 1 6 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 4 0 m l 、塩化アンモニウムの 5 % 水溶液 2 0 m l および 1 N 塩酸 1 m l を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物 0 . 1 0 8 g を得た。

¹H-NMR(CDCI₃)

1.50(s,9H)1.83(t,J=2.3Hz,3H)3.20(s,9H)3.37-3.41(m,4H)3.59-3.64(m,4H)5.07(q,J=

10

20

30

40

50

2.3Hz, 2H)6.82(s, 1H)8.60(br. s, 1H)

h) 3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 6 - トリメトキシメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例 3 3 8 1 と同様に処理し標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.81(t, J=2.3Hz, 3H)3.45-3.49(m, 4H)3.64-3.67(m, 4H)3.95(s, 3H)5.17(q, J=2.3Hz, 2H)7.35(s, 1H)

MS m/e(ESI)330.16(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 4 4 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 6 - トリメトキシメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 0.030 g の N, N - ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に炭酸カリウム 0.024 g およびヨウ化メチル 0.027 ml を加え、50 で 48 時間加熱した。酢酸エチル 2 ml および水 2 ml を加え、水層を酢酸エチル 1 ml で抽出し、有機層を合わせ、二等分した。そのひとつを窒素気流で濃縮し残渣をメタノール 0.5 ml に溶解し 1 時間 5 N 塩酸 0.1 ml で処理した。溶媒を除去し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.007 g を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.81(t, J=2.4Hz, 3H)3.45-3.48(m, 4H)3.62-3.65(m, 4H)3.74(s, 3H)3.94(s, 3H)5.17(q, J=2.4Hz, 2H)7.25(s, 1H)

MS m/e(ESI)344.30(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 4 5 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 3 4 4 で二等分した残りの有機層を窒素気流で濃縮し、残渣を 28% アンモニア水 1 ml で処理し、48 時間封管で加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、以降実施例 1 1 5 i と同様に処理し、標記化合物 0.010 g を得た。

MS m/e(ESI)329.32(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 4 6 . 3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 5 - (2 - オキソ - 2 - フェニルエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 6 - トリメトキシメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモアセトフェノンを実施例 3 4 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)448.31(MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 3 4 7 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - シアノベンジル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 6 - トリメトキシメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモメチルベンゾニトリルを実施例 3 4 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e(ESI)445.32(MH⁺ - CF₃COOH)

10

20

30

40

50

実施例 348. 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - シアノベンジル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 6 - トリメトキシメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 2 - プロモメチルベンゾニトリルを実施例 345 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 430.34 (MH⁺ - CF₃COOH)

実施例 349. 1 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) - 1 3 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - 3, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

および

a) - 2 1 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

2 - クロロ - 5 - メチル - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン 0.184 g の N, N - ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に炭酸カリウム 0.166 g および 2 - ブチニルプロマイド 0.106 μl を加え、室温で 18 時間攪拌した。酢酸エチル 50 ml を加え、水 20 ml で三回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1) 溶出分画より、3 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - 3, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン 0.175 g を得、ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 3) 溶出分画より、1 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン 0.033 g を得た。

3 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - 3, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

¹H-NMR (CDCl₃)

1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)

1 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

¹H-NMR (CDCl₃)

1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.90 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

b) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン および ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例 119c と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.30-3.34 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 3.90 (2, 3H) 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.11 (s, 1H)

c) 1 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [5 - メチル - 1 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを実施例 115i と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.86 (s, 3H) 4.96 (q, J=2.4Hz, 2H) 8.39 (s, 1H)

10

20

30

40

50

MS m/e(ESI)287.17(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 350 . 2 - [(1 R * , 2 R *) 2 - アミノシクロヘキシルアミノ] - 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

3 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オンおよびトランス - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミンを実施例 119c と同様に反応し、逆相系高速液体クロマトグラフィーで精製し標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.39-1.49(m,2H)1.50-1.61(m,2H)1.80(t,J=2.3Hz,3H)1.85-1.92(m,2H)2.11-2.18(m,2H)3.19(td,J=11.0,4.1Hz,1H)3.80(s,3H)3.93(td,J=11.0,4.2Hz,1H)4.91(dq,J=18.0,2.3Hz,1H)5.44(dq,J=18.0,2.3Hz,1H)8.07(s,1H)

10

MS m/e(ESI)315.19(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 351 . 2 - [(1 R * , 2 S *) 2 - アミノシクロヘキシルアミノ] - 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

3 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オンおよびシス - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミンを実施例 119c と同様に反応し、逆相系高速液体クロマトグラフィーで精製し標記化合物を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

1.54-1.68(m,3H)1.71-1.81(m,2H)1.83(t,J=2.4Hz,3H)1.85-1.91(m,2H)1.91-2.01(m,1H)3.69(m,1H)3.80(s,3H)4.37(m,1H)5.04(dq,J=18.3,2.4Hz,1H)5.55(dq,J=18.3,2.4Hz,1H)8.09(s,1H)

20

MS m/e(ESI)315.27(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 352 . 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

a) 5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

4 , 5 - ジアミノ - 2 - メチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン 0 . 560 g と 4 - ピリジンカルバルデヒド 0 . 535 g をニトロベンゼン 10 ml に加え、窒素の雰囲気下で 3 時間 190 度で加熱した。反応液を冷却し、沈殿物を濾取し、標記化合物 0 . 381 g を得た。

30

¹H-NMR(d₆DMSO)

3.78(s,3H)8.14(d,J=6.0Hz,2H)8.48(s,1H)8.76(d,J=6.0Hz,2H)

MS m/e(ESI)228.1(MH⁺)

b) 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オンおよび 2 - ブチニルプロマイドを実施例 119d と同等に処理し、標記化合物を得た。

40

¹H-NMR(CDCI₃)

1.84(t,J=2.3Hz,3H)3.91(s,3H)5.37(q,J=2.3Hz,2H)7.89(d,J=6.1Hz,2H)8.32(s,1H)8.85(d,J=2.3Hz,2H)

c) 4 - [1 - (2 - ブチニル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 2 - イル] - 1 - (4 - メトキシベンジル) ピリジニウムクロライド

3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン 0 . 045 g と p - メトキシベンジルクロライド 0 . 060 μ l を N , N - ジメチルホルムアミド 0 . 100 ml に加え、窒素の雰囲気下、65 度で 4 時間攪拌した。反応液を冷却し、アセトン 1 ml とジエチルエーテル 1

50

m l を加え、沈殿物を濾取し、標記化合物 0.060 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

1.75(t, J=2.3Hz, 3H)3.74(s, 3H)3.77(s, 3H)5.64(q, J=2.3Hz, 2H)5.86(s, 2H)7.05(d, J=8.3Hz, 2H)7.54(d, J=8.3Hz, 2H)8.43(s, 1H)8.70(d, J=6.3Hz, 2H)9.24(d, J=6.3Hz, 2H)

d) 3-(2-ブチニル)-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]-1-(4-メトキシベンジル)ピリジニウムクロライド 0.060 g のメタノール 5 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 0.020 g を加え、1時間攪拌した。水 15 ml および 5 N 塩酸 0.1 ml を加え、還元剤をクエンチした後、5 N 水酸化ナトリウム 1 ml でアルカリ性にし、酢酸エチル 30 ml で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸エチル(1:19)溶出分画より、標記化合物 0.033 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

1.80(t, J=2.4Hz, 3H)2.71-2.78(m, 4H)3.25-3.28(m, 2H)3.62(s, 2H)3.82(s, 3H)3.87(s, 3H)5.30(q, J=2.4Hz, 2H)6.61(m, 1H)6.89(d, J=9.1Hz, 2H)7.30(d, J=9.1Hz, 2H)8.22(s, 1H)

e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

3-(2-ブチニル)-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン 0.033 g の 1,2-ジクロロエタン 2 ml 溶液にクロロギ酸(1-クロロエチル) 0.10 ml を加え、90分加熱還流した。メタノール 5 ml を加え、さらに4時間加熱還流した後、溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.010 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

1.81(t, J=2.4Hz, 3H)2.89-2.94(m, 2H)3.52(t, J=6.2Hz, 2H)3.84(s, 3H)4.01(q, J=2.8Hz, 2H)5.27(q, J=2.4Hz, 2H)6.67(m, 1H)8.30(s, 1H)

MS m/e(ESI)284.22(MH⁺-CF₃COOH)

[試験例1]

D P P I V 阻害作用の測定

反応用緩衝液(50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA)にブタ腎臓より得られた D P P - I V を 10 m μ / m L になるよう溶解し、これを 110 μ l 添加した。さらに薬物を 15 μ l 添加した後、室温で 20 分間インキュベートし、2 mM に溶解した Gly-Pro-p-nitroanilide を 25 μ l (最終濃度 0.33 mM) 加えて、酵素反応を開始した。反応時間は 20 分とし、1 N リン酸溶液 25 μ l 加え、反応を停止した。この 405 nm における吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求め I C₅₀ を算出した。

10

20

30

表1

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
実施例1	0.287
実施例4	0.211
実施例7	0.401
実施例9	0.141
実施例12	0.183
実施例13	0.125
実施例16	0.272
実施例20	0.152
実施例22	0.170
実施例29	0.310
実施例53	0.0469
実施例64	0.126
実施例73	0.0334
実施例76	0.0865

10

20

実施例 79	0.0357
実施例 82	0.161
実施例 83	0.0274
実施例 86	0.00408
実施例 88	0.00289
実施例 98	0.00969
実施例 109	1.48
実施例 119	0.154
実施例 120	0.116
実施例 122	0.0153
実施例 129	0.115
実施例 142	0.0685
実施例 146	0.0817
実施例 159	0.0377
実施例 229	0.00897
実施例 230	0.000890
実施例 234	0.00174
実施例 235	0.00144
実施例 238	0.00119
実施例 243	0.00215
実施例 248	0.00640
実施例 266	0.00155
実施例 267	0.00722
実施例 297	0.00622
実施例 311	0.0775
実施例 341	0.00732

10

20

30

40

[試験例 2]

正常マウスの耐糖能に対する効果 (*in vivo* 試験)

動物：雄性 C57BL/6N マウス (日本チャールス・リバーより購入)

方法：

[被検化合物の調整及び投与]

被検化合物は、下表に示した用量で、0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁した。この被検化合物と NVP DPP728 (米国特許 6011155 号) の懸濁液もしくは、溶媒対照群である 0.5% MC 溶液を 10 mL / kg の容量で経口投与し、その 30 分後に、グルコース溶液を 10 mL / kg の容量で経口投与した。グルコースは、2 g / kg の用量で経口投与した。

50

[採血および血糖値の測定]

被検物質およびNVP DPP728の投与直前とグルコース溶液の投与直前および投与後30、60、120分後に、無麻酔下でマウスの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液10 μ Lを採取し、直ちに0.6M過塩素酸140 μ Lに混合する。遠心分離(1500g、10分、4 $^{\circ}$ C、冷却遠心機GS-6KR、ベックマン(株))して得た上清中のグルコースをグルコースCIIテストワコー(和光純薬工業)を用いて測定した。

結果:

0.5%MC溶液、NVP DPP728及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から120分後までの血糖-時間曲線下面積(AUC₀₋₁₂₀; Area Under the Curve)を算出した。0.5%MC溶液投与群のAUC₀₋₁₂₀を100%、NVP DPP728(10mg/kg)投与群のAUC₀₋₁₂₀を0%としたときの、被検化合物の耐糖能改善度を以下の式で計算した。

耐糖能改善度(%) = (被検化合物のAUC₀₋₁₂₀ - NVP DPP728(10mg/kg)投与群のAUC₀₋₁₂₀) / (0.5%MC溶液投与群のAUC₀₋₁₂₀ - NVP DPP728(10mg/kg)投与群のAUC₀₋₁₂₀) × 100

この%値が低いほど耐糖能改善が良いことを示す。

本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から、上記の*in vivo*実験によって、経口投与により、0.1~10(mg/kg)の投与量で、正常マウスの耐糖能に対して明確な効果を見出すことができた。

[試験例3]

in vivo試験における投与タイミング許容性

食後高血糖是正のための薬剤は、理想的には食事直前の服薬でも、食事の1時間前の服薬であっても同等な食後高血糖改善作用をもたらすことが求められる。このことにより服薬タイミングの許容性を広げ、さらに確実な薬効が期待できる優れた薬剤となる。

方法:

試験例2で示した*in vivo*試験(0.5時間前投与)とあわせて、

1. グルコース負荷(2g/kg)と同時に被検化合物を投与(被検化合物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、これを等容量のグルコース溶液と混合し、10ml/kgの用量で経口投与)

2. グルコース負荷(2g/kg)の1時間前に被検化合物を投与(グルコース溶液の経口投与の1時間前に、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被検化合物を経口投与する。いずれも10ml/kgの用量で経口投与)

の各試験を行った。各試験において、それぞれの耐糖能改善度を算出し、好ましくは3倍以内の投与量の差で同等の改善度を示すこと、最も好ましくは同一投与量で同等の改善度を示すことで投与タイミング許容性を判断することができる。本発明にかかる代表的な化合物(特に実施例82、119、120、122、229および267からなる群から選ばれる化合物)が、上記投与タイミング許容性があることを見出すことができた。

[試験例4]

目的: 雄性Wistarラットの絶食時血糖に対する被検化合物の効果

(*in vivo*試験)

動物: 雄性Wistarラット(日本チャールス・リバーより購入)

方法:

[被検化合物の調製及び投与]

被検化合物を0.5%メチルセルロース(MC)溶液に懸濁し、5ml/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%MC溶液とし、5ml/kgの容量で経口投与した。

[採血および血糖の測定]

被検化合物または0.5%MC溶液の投与直前および投与後0.5、1及び3時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液10 μ Lを採取し、0.6M過塩素酸溶液140 μ Lと混合する。遠心分離(3000g、10分、4 $^{\circ}$ C)して

得られた上清をグルコースCIIテストワコー（和光純薬工業）を用いて測定した。

結果：

本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から（特に実施例82、119、120、122、229および267からなる群から選ばれる化合物において）、上記の *in vivo* 実験によって、経口投与により、10～30（mg/kg）の投与量で、いずれの採血ポイントにおいても、媒体対照群との間に、血糖値に有意差を与えない化合物を見出した。

[試験例 5]

雄性Zucker fa/faラット（肥満2型糖尿病モデル動物）の耐糖能に対する被検化合物の効果（*in vivo*試験）

10

動物：雄性Zucker fa/faラット（日本チャールス・リバーより購入）

方法：

[被検化合物の調製及び投与]

被検化合物は、0.5%メチルセルロース（MC）溶液に懸濁した。この被検化合物の懸濁液もしくは、溶媒対照群である0.5%MC溶液を5mL/kgの容量で経口投与し、その0.5時間後に、グルコース溶液を5mL/kgの容量で経口投与した。グルコースは、2g/kgの用量で経口投与した。

[採血方法および血糖、インスリン及びGLP-1の測定]

化合物または0.5%MC溶液の投与直前およびグルコース負荷直前と負荷後0.5、1、2、3時間のポイントにおいて、無麻酔下でラットの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液250μLをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（1000g、2分、4）して得られた上清中のインスリン及びGLP-1をそれぞれ、インスリン測定キット（森永生科学研究所）とActive GLP-1 ELISAキット（Linco）を用いて測定した。同時に、血液10μLを採血し、0.6M過塩素酸溶液140μLと混合する。遠心分離（3000g、10分、4）して得られた上清をグルコースCIIテストワコー（和光純薬工業）を用いて測定した。グルコース負荷後3時間のポイントは、血糖のみを測定した。

20

結果：

0.5%MC溶液及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から3時間後までの血糖-時間曲線下面積（ $AUC_{Glucose(0-3h)}$ Area Under the Curve）、インスリン-時間曲線下面積（ $AUC_{Ins(0-2h)}$ ）及びGLP-1-時間曲線下面積（ $AUC_{GLP-1(0-2h)}$ ）を算出した。0.5%MC溶液投与群のAUCを100%としたときの、被検化合物による耐糖能の変化、インスリンレベルの変化及びGLP-1レベルの変化を以下の式で計算した。

30

・耐糖能の変化率（%）= 被検化合物投与群の AUC_{0-3h} / (0.5%MC溶液投与群の AUC_{0-3h}) × 100

・インスリン及びGLP-1レベルの変化率（%）= 被検化合物投与群の AUC_{0-2h} / 0.5%MC溶液投与群の AUC_{0-2h} × 100

本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から（特に実施例82、119、120、122、229および267からなる群から選ばれる化合物において）、上記の *in vivo* 実験によって、経口投与により、0.1～10（mg/kg）の投与量で、インスリンの変化（%）とGLP-1レベルの変化（%）が100より高く、耐糖能の変化率（%）が100よりも低い化合物を見出した。

40

[試験例 6]

< 薬物代謝酵素（チトクロームP450）に対する評価 >

P450組替え発現系と表2、3記載の蛍光基質（GENTEST社）を用い、GENTEST社が作成したAssay Procedure（www.gentest.com）に準じて、阻害活性IC₅₀を算出した。評価したP450分子種は次の5分子種（CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4）である。実験条件を以下に示す。蛍光強度の測定にはプレートリーダー（PerSeptive Biosystems社のCYTO FLUOR Multi-Well Plate Reader Series 4000）を用いた。阻害強度は、蛍光基質

50

の代謝物が発する蛍光強度を指標に、1秒間に9回ずつ測定しその平均値を計算に用いた。

測定に用いた基質、代謝物、阻害剤、励起波長、蛍光波長を表2に示す。

表2

p450 分子種	基質	代謝物	阻害剤	励起波長 (nm)	傾向波長 (nm)
CYP1A2	CEC	CHC	α -Naphthoflavone	409	460

CYP2C9	MFC	HFC	Sulfaphenazole	409	530
CYP2C19	CEC	CHC	Tranilcypromine	409	460
CYP2D6	AMMC	AHMC	Quinidine	390	460
CYP3A4	BFC	HFC	Ketoconazole	409	530

また、基質および代謝物を表わすのに用いた略号を表3に示す。

表3

CEC	3-Cyano-7-ethoxycoumarin
CHC	3-Cyano-7-hydroxycoumarin
MFC	7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin
HFC	7-Hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin
CEC	7-Ethoxy-3-cyanocoumarin
CHC	7-Hydroxy-3-cyanocoumarin
AMMC	3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin
AHMC	3-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-7-hydroxy-4-methylcoumarin
BFC	7-Benzoyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin
HFC	7-hydroxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin

< 試験結果 >

試験例6において本発明にかかる化合物のP450に対する代謝阻害能を評価した結果、本発明にかかる代表的な化合物(特に実施例82、119、120、122、229および267からなる群から選ばれる化合物において、)がP450分子種のうち次の5分子種(CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)に対するIC₅₀が10 μ M以上であることが確認された。

[試験例7]

< hERGチャネル電流の抑制 >

(1) hERGチャネル電流に対する抑制作用を論文[Zhou, Z et al, Biophysical Journal, 74, 230-241(1998)]を参考に評価した。

(2) 本実験は、hERGチャネル遺伝子(subtype 1)を組み込んだHEK-293細胞(当社にて細胞株を確立)を用いて行った。

(3) 実験の前日から数日前に、ポリリジンをコーティングしたガラスプレート上に細胞を蒔き、実験当日まで培養した。実験開始時に、細胞を蒔いたガラスプレートを電流測定用バスに移動した。hERGチャネル電流は、パッチクランプ法の膜電位固定法にて観察した。測定には、Axon Instrumentsの電流増幅装置を用い、電流の記録および解析にはAxon InstrumentsのpCLAMPソフトウェアを使用した。

(4) hERGチャネル電流は、保持電位-80mVから+20mVへ5秒間、そして-50mVへ4秒間の脱分極パルスで20秒間隔で細胞に与え誘発した。正常溶液中で電流が安定した後に、種々の濃度の被検物質を含む溶液で灌流した。

(5) hERGチャネル電流の大きさには、-50mVに電位を戻した際に観察される末尾電流の

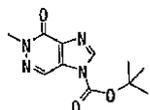
ピーク値を用いた。正常溶液にて記録された末尾電流のピーク値を100%とし、各濃度の被検物質を添加した時の末尾電流のピーク値の変化より、被検物質のhERGチャネル電流に対する抑制作用 (IC_{50}) を算出した。

< 試験結果 >

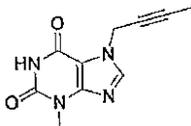
試験例7において本発明にかかる代表的な化合物 (特に実施例82、119、120、122、229および267からなる群から選ばれる化合物において、) についてhERGチャネル電流に対する抑制作用を評価した結果、 $30 \mu M$ 以上の IC_{50} 値を示した。

以下に、前記製造例および実施例中の化合物の構造式を示す。

製造例1. a)

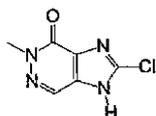


製造例2. a)

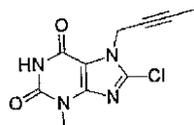


10

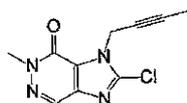
製造例1. b)



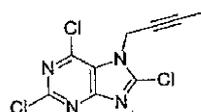
製造例2. b)



製造例1. c)

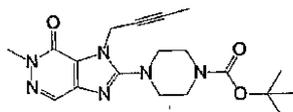


製造例2. c)

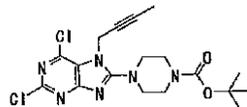


20

製造例1. d)

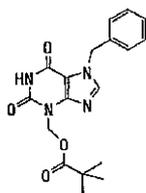


製造例2. d)

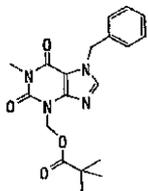


30

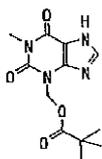
実施例 1. a)



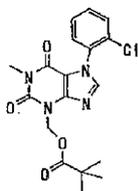
実施例 1. b)



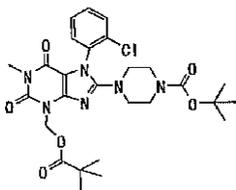
実施例 1. c)



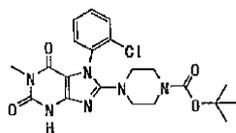
実施例 1. d)



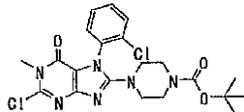
実施例 1. e)



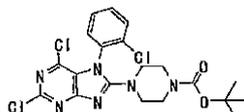
実施例 1. f)



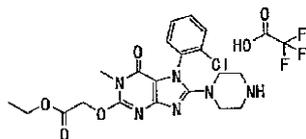
実施例 1. g) - 1



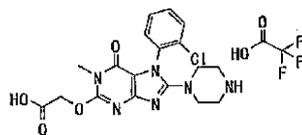
実施例 1. g) - 2



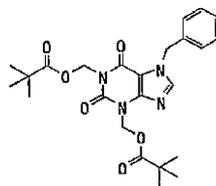
実施例 1. h)



実施例 2.



実施例 3. a)

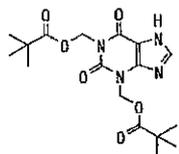


10

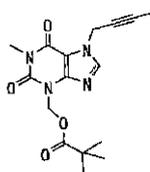
20

30

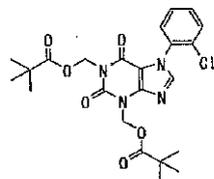
实施例 3. b)



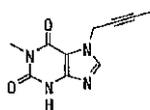
实施例 4. a)



实施例 3. c)

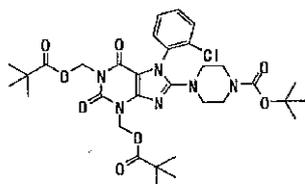


实施例 4. b)

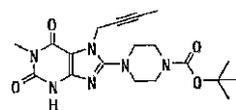


10

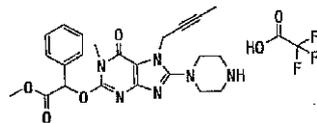
实施例 3. d)



实施例 4. c)

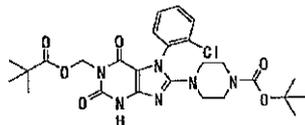


实施例 4. d)

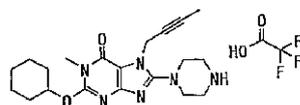


20

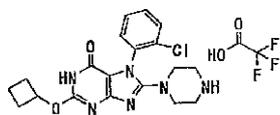
实施例 3. e)



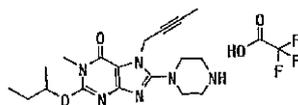
实施例 5.



实施例 3. f)

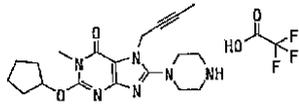


实施例 6.

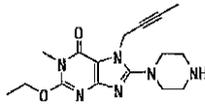


30

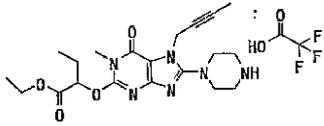
实施例 7.



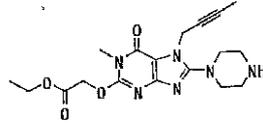
实施例 12.



实施例 8.

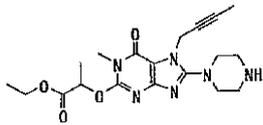


实施例 13.

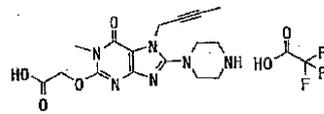


10

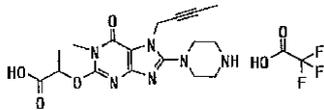
实施例 9.



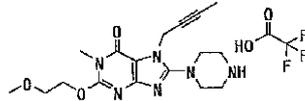
实施例 14.



实施例 10.

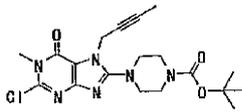


实施例 15.

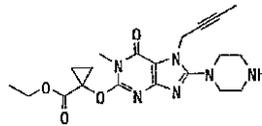


20

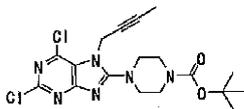
实施例 11. a) - 1



实施例 16.

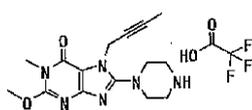


实施例 11. a) - 2

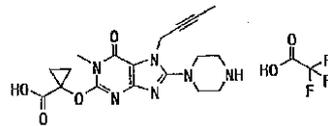


30

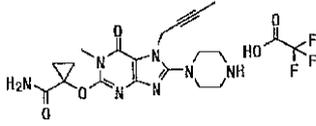
实施例 11. b)



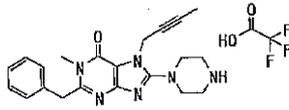
实施例 17.



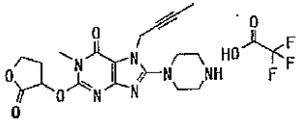
实施例 18.



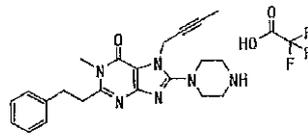
实施例 24.



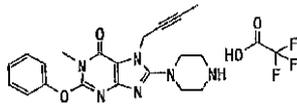
实施例 19.



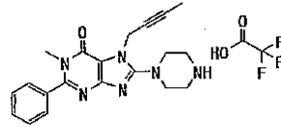
实施例 25.



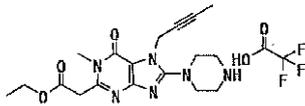
实施例 20.



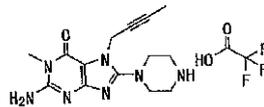
实施例 26.



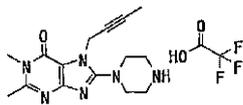
实施例 21.



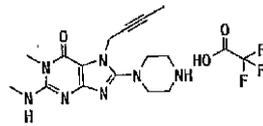
实施例 27.



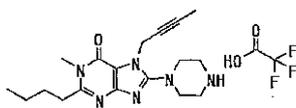
实施例 22.



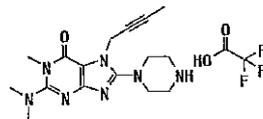
实施例 28.



实施例 23.



实施例 29.

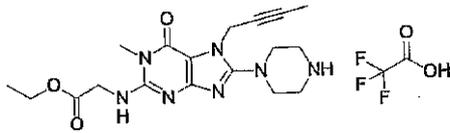


10

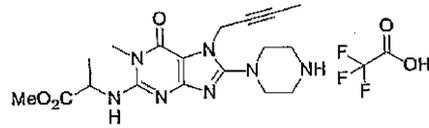
20

30

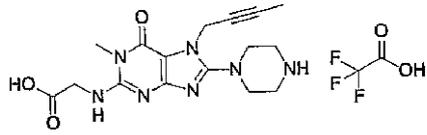
实施例 3 0 .



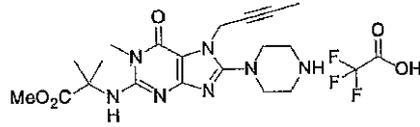
实施例 3 6 .



实施例 3 1 .

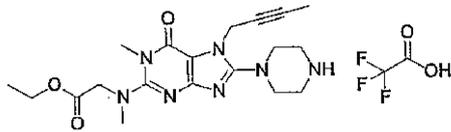


实施例 3 7 .

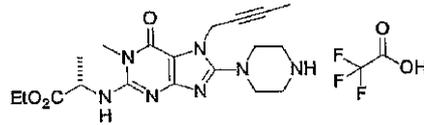


10

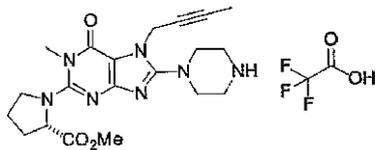
实施例 3 2 .



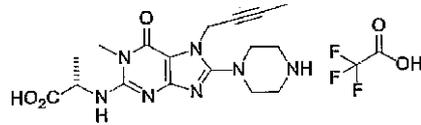
实施例 3 8 .



实施例 3 3 .

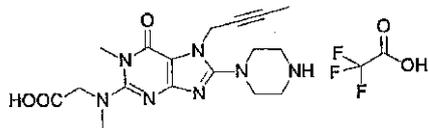


实施例 3 9 .

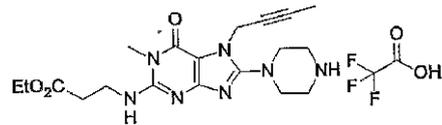


20

实施例 3 4 .

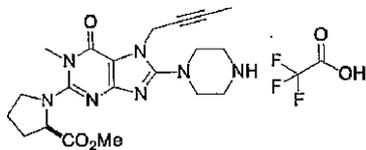


实施例 4 0 .

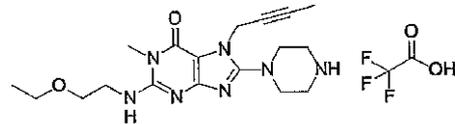


30

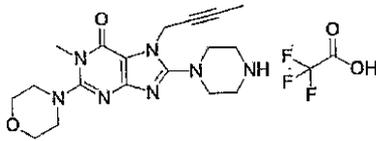
实施例 3 5 .



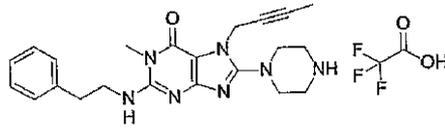
实施例 4 1 .



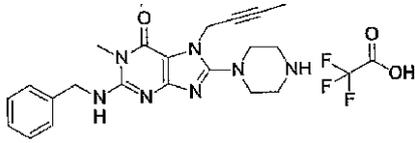
实施例 4 2 .



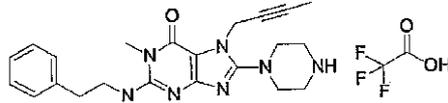
实施例 4 8 .



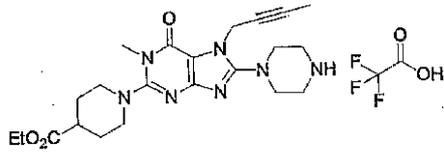
实施例 4 3 .



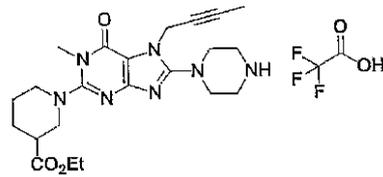
实施例 4 9 .



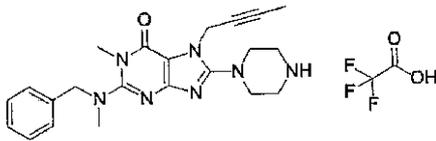
实施例 4 4 .



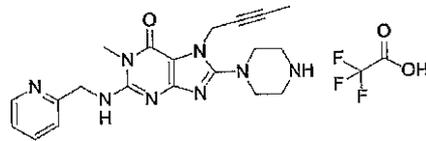
实施例 5 0 .



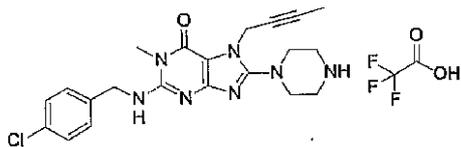
实施例 4 5 .



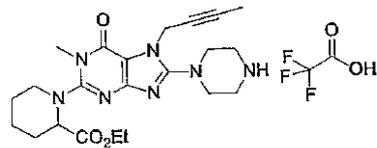
实施例 5 1 .



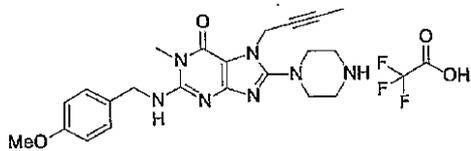
实施例 4 6 .



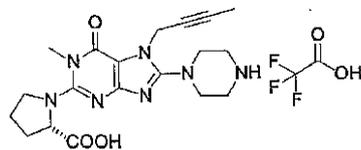
实施例 5 2 .



实施例 4 7 .



实施例 5 3 .

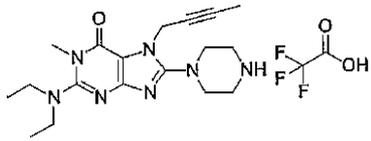


10

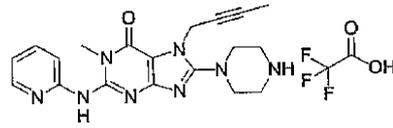
20

30

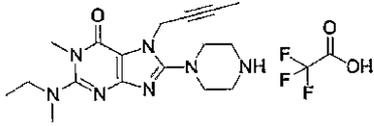
实施例 54.



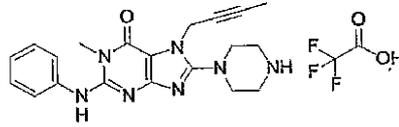
实施例 60.



实施例 55.

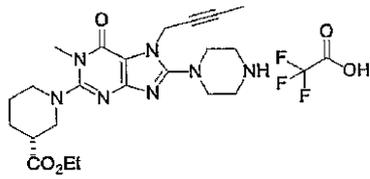


实施例 61.

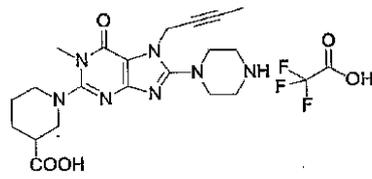


10

实施例 56.

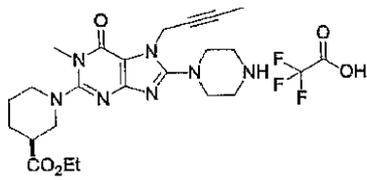


实施例 62.

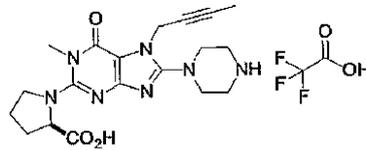


20

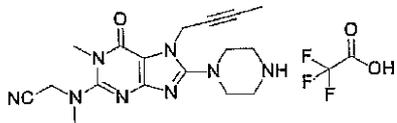
实施例 57.



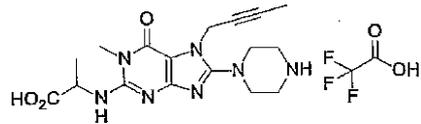
实施例 63.



实施例 58.

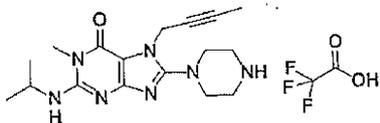


实施例 64.

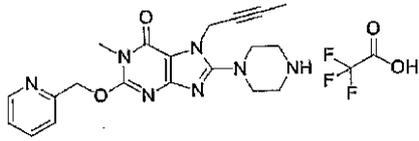


30

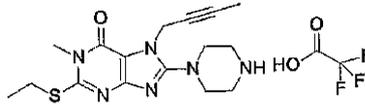
实施例 59.



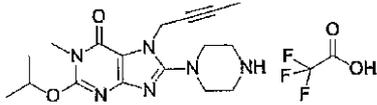
实施例 65.



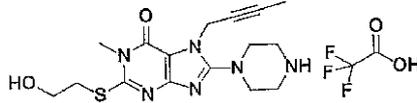
实施例 71.



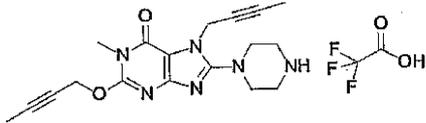
实施例 66.



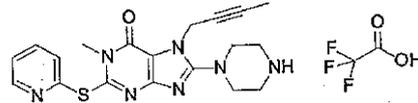
实施例 72.



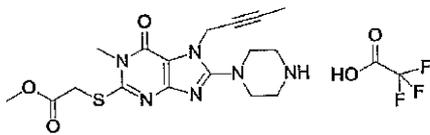
实施例 67.



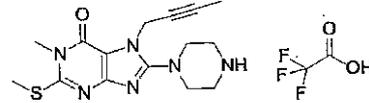
实施例 73.



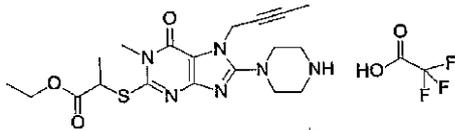
实施例 68.



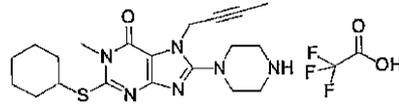
实施例 74.



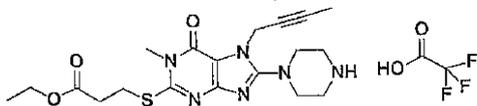
实施例 69.



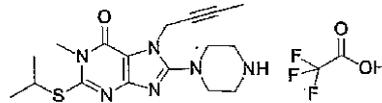
实施例 75.



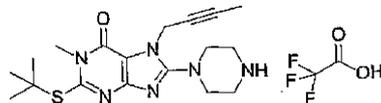
实施例 70.



实施例 76.



实施例 77.

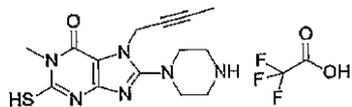


10

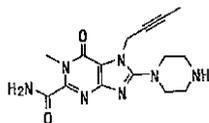
20

30

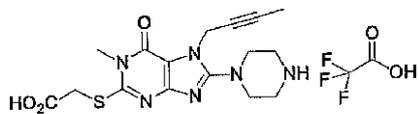
实施例 78.



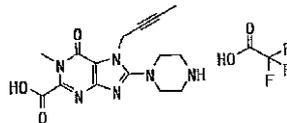
实施例 83. b)



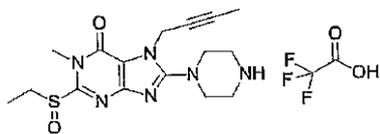
实施例 79.



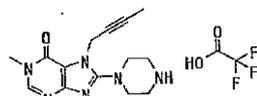
实施例 84.



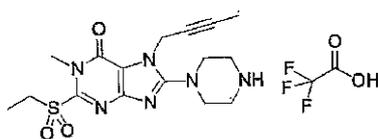
实施例 80.



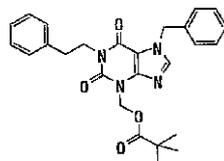
实施例 85.



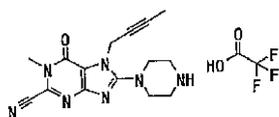
实施例 81.



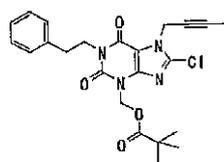
实施例 86. a)



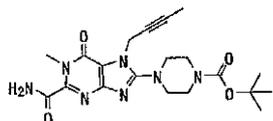
实施例 82.



实施例 86. b)



实施例 83. a)

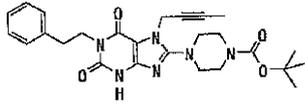


10

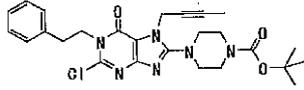
20

30

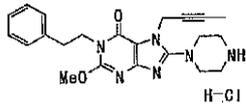
实施例 86. c)



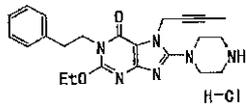
实施例 86. d)



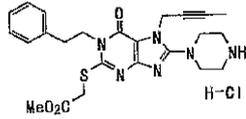
实施例 86. e)



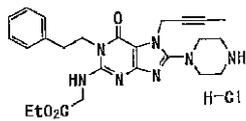
实施例 87.



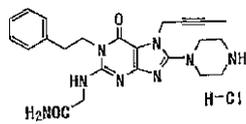
实施例 88.



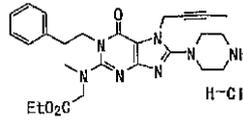
实施例 89.



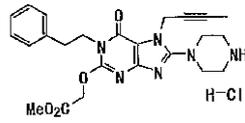
实施例 90.



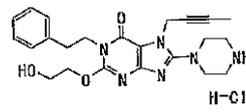
实施例 91.



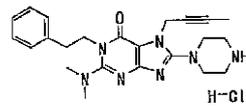
实施例 92.



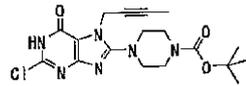
实施例 93.



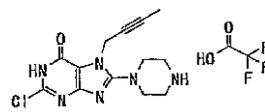
实施例 94.



实施例 95. a)



实施例 95. b)

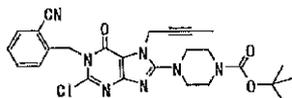


10

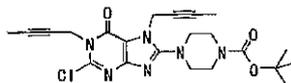
20

30

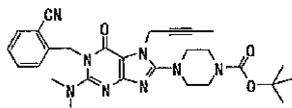
实施例 96. a)



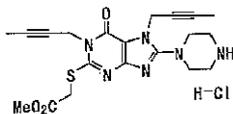
实施例 100. a)



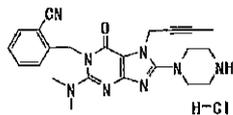
实施例 96. b)



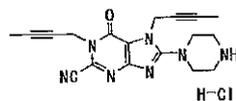
实施例 100. b)



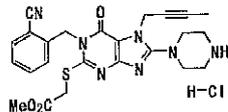
实施例 96. c)



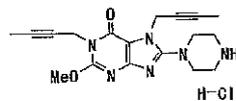
实施例 101.



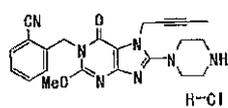
实施例 97.



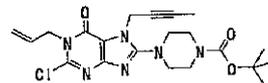
实施例 102.



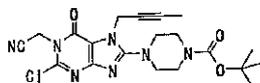
实施例 98.



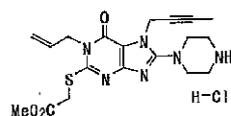
实施例 103. a)



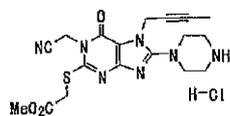
实施例 99. a)



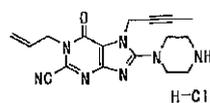
实施例 103. b)



实施例 99. b)



实施例 104.

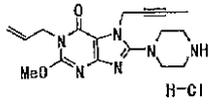


10

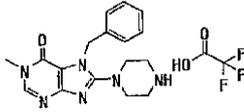
20

30

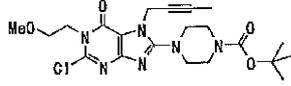
实施例 105.



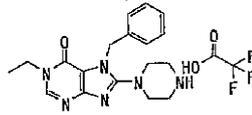
实施例 109. c)



实施例 106. a)

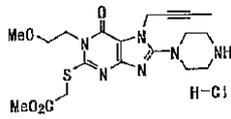


实施例 110.

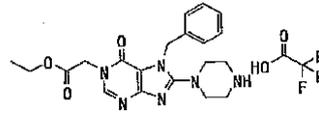


10

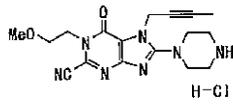
实施例 106. b)



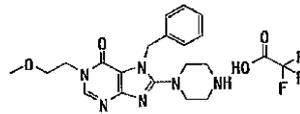
实施例 111.



实施例 107.

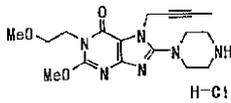


实施例 112.

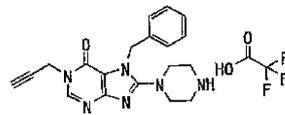


20

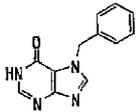
实施例 108.



实施例 113.

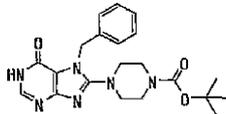


实施例 109. a)

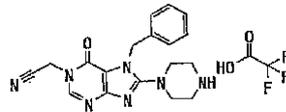


30

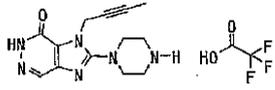
实施例 109. b)



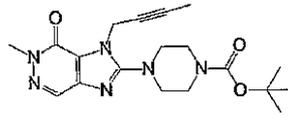
实施例 114.



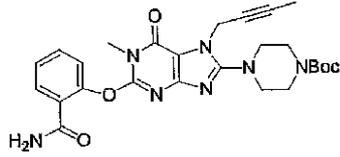
实施例 117.



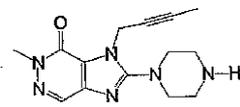
实施例 119. d)



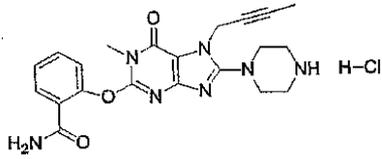
实施例 118. a)



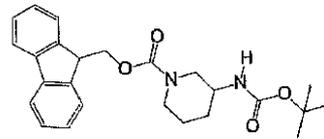
实施例 119. e)



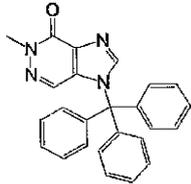
实施例 118. b)



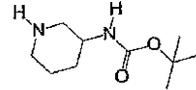
实施例 120. a)



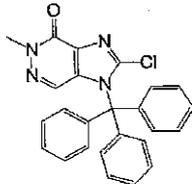
实施例 119. a)



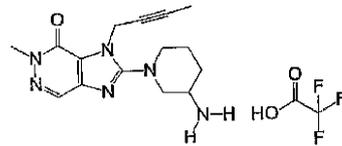
实施例 120. b)



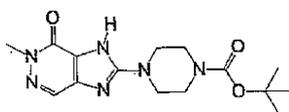
实施例 119. b)



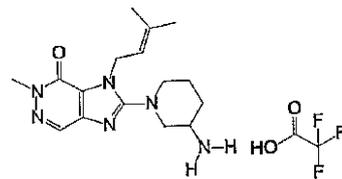
实施例 120. c)



实施例 119. c)



实施例 121

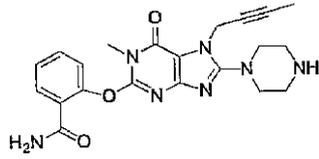


10

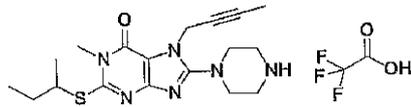
20

30

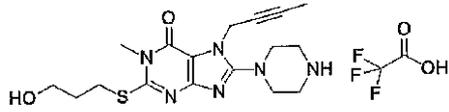
实施例 1 2 2 .



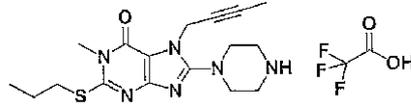
实施例 1 2 8 .



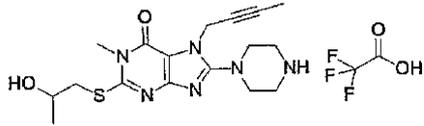
实施例 1 2 3 .



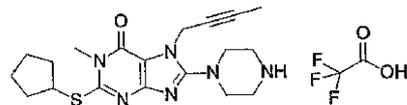
实施例 1 2 9 .



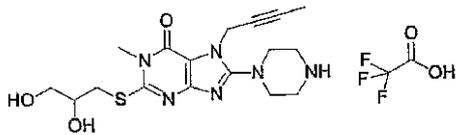
实施例 1 2 4 .



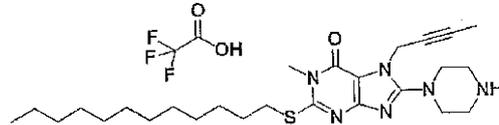
实施例 1 3 0 .



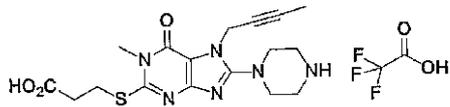
实施例 1 2 5 .



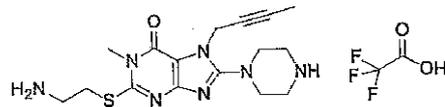
实施例 1 3 1 .



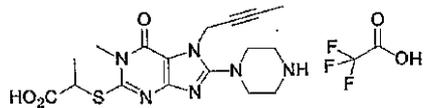
实施例 1 2 6 .



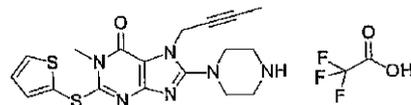
实施例 1 3 2 .



实施例 1 2 7 .



实施例 1 3 3 .

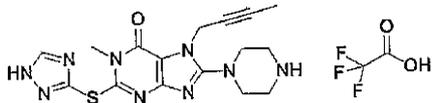


10

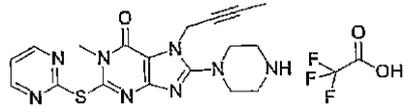
20

30

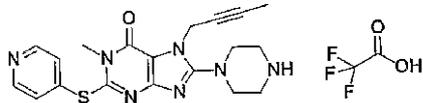
实施例 134.



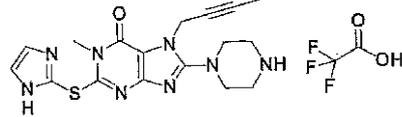
实施例 140.



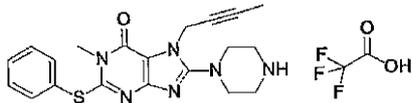
实施例 135.



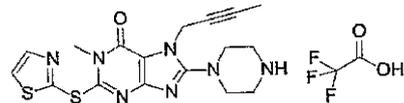
实施例 141.



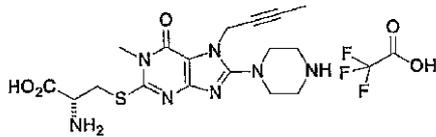
实施例 136.



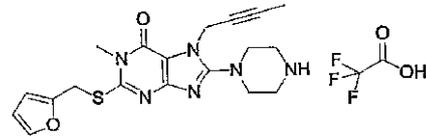
实施例 142.



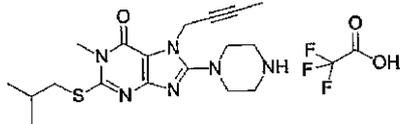
实施例 137.



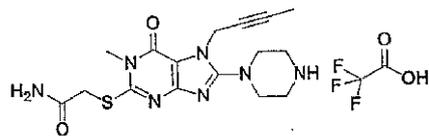
实施例 143.



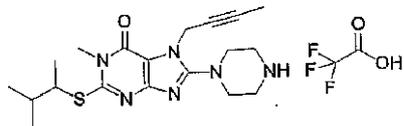
实施例 138.



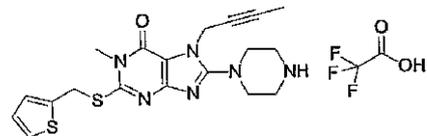
实施例 144.



实施例 139.



实施例 145.

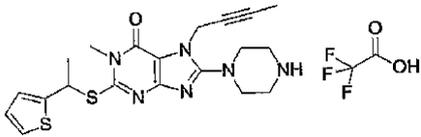


10

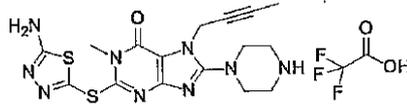
20

30

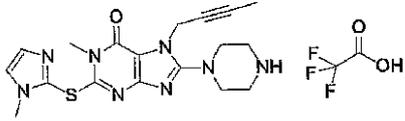
实施例 146.



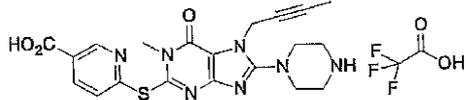
实施例 152.



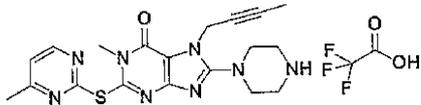
实施例 147.



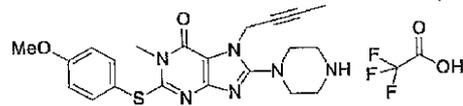
实施例 153.



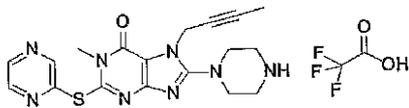
实施例 148.



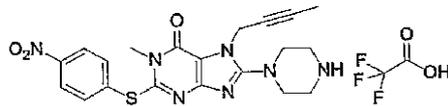
实施例 154.



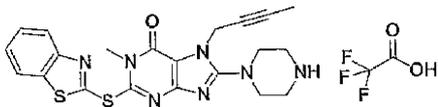
实施例 149.



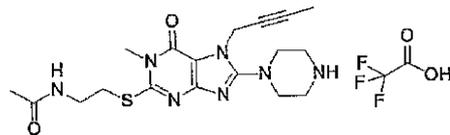
实施例 155.



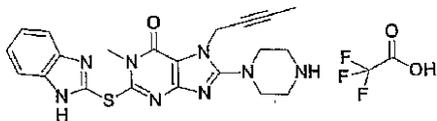
实施例 150.



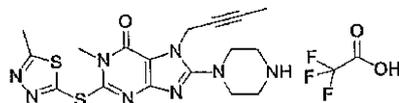
实施例 156.



实施例 151.



实施例 157.

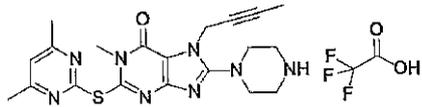


10

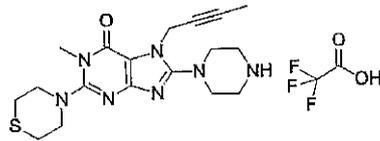
20

30

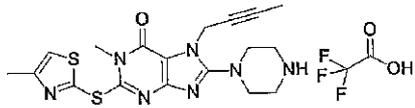
实施例 158.



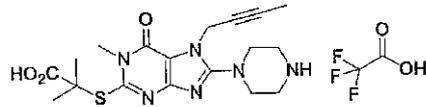
实施例 164.



实施例 159.

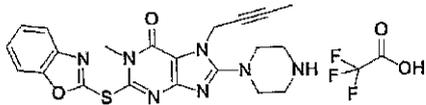


实施例 165.

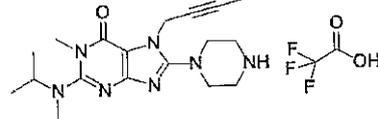


10

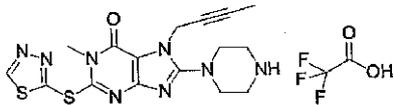
实施例 160.



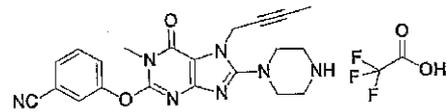
实施例 166.



实施例 161.

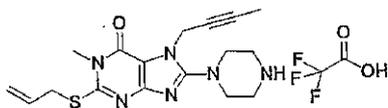


实施例 167.

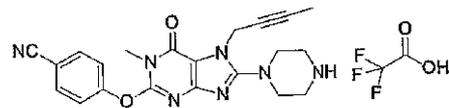


20

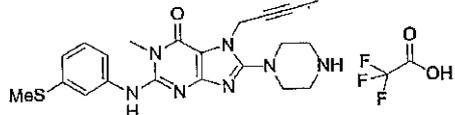
实施例 162.



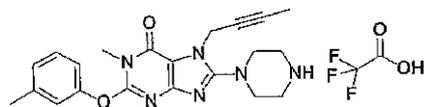
实施例 168.



实施例 163.

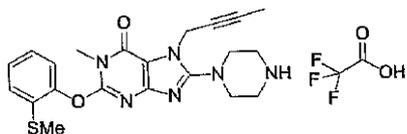


实施例 169.

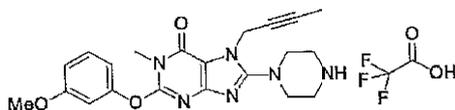


30

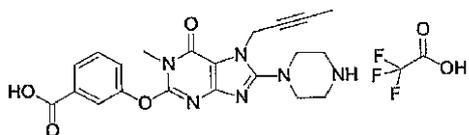
实施例 170.



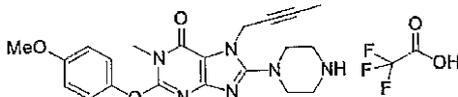
实施例 176.



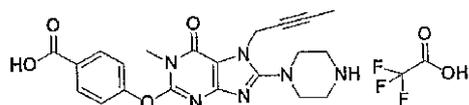
实施例 171.



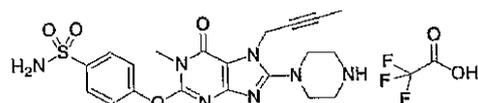
实施例 177.



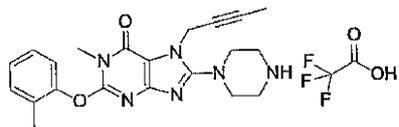
实施例 172.



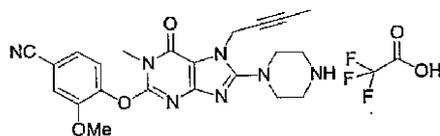
实施例 178.



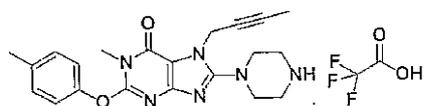
实施例 173.



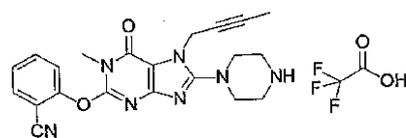
实施例 179.



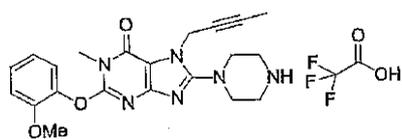
实施例 174.



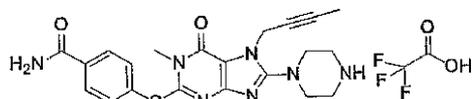
实施例 180.



实施例 175.



实施例 181.

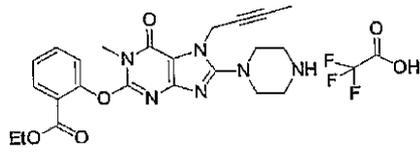


10

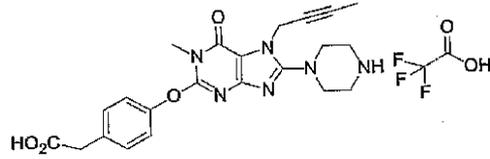
20

30

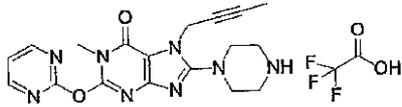
实施例 182.



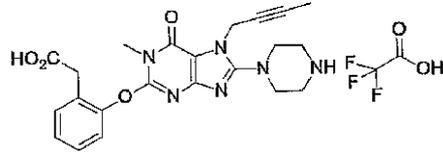
实施例 188.



实施例 183.

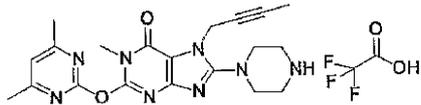


实施例 189.

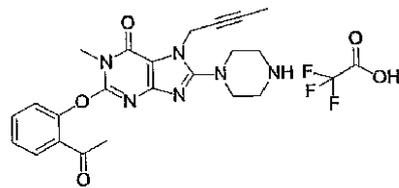


10

实施例 184.

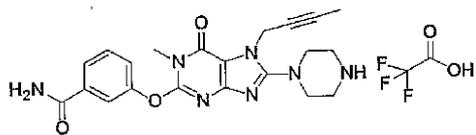


实施例 190.

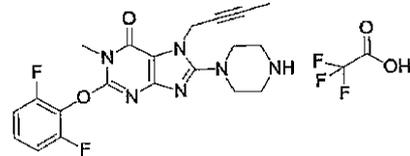


20

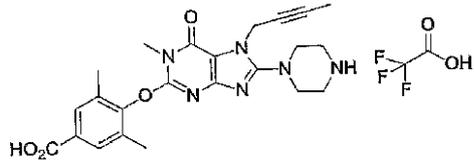
实施例 185.



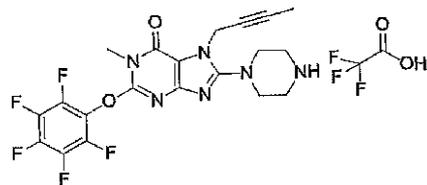
实施例 191.



实施例 186.

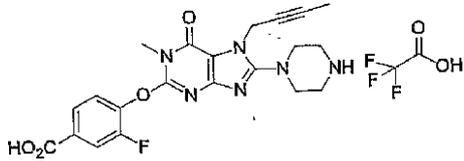


实施例 192.

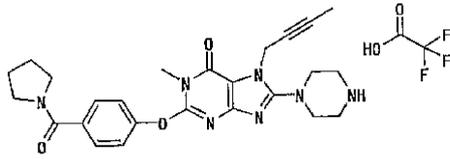


30

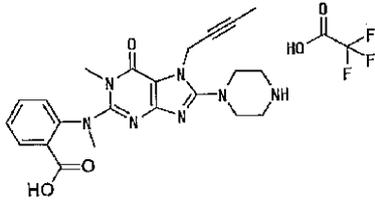
实施例 187.



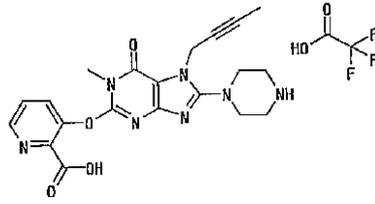
实施例 193.



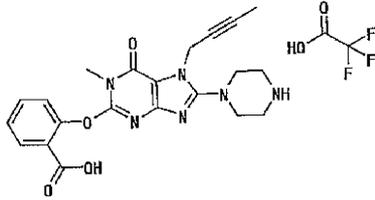
実施例 204.



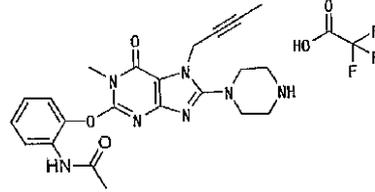
実施例 208.



実施例 205.

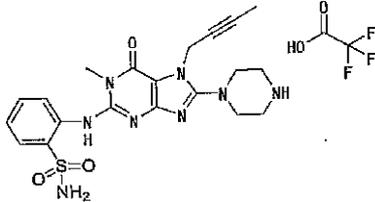


実施例 209.

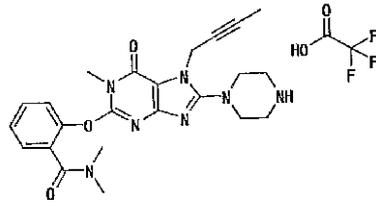


10

実施例 206.

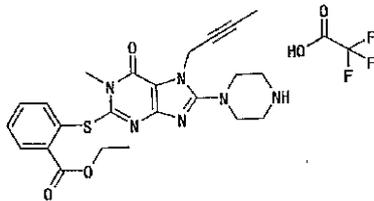


実施例 210.

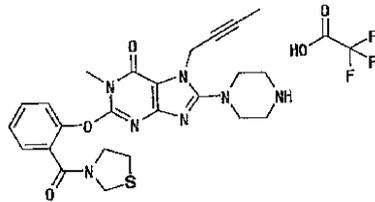


20

実施例 207.

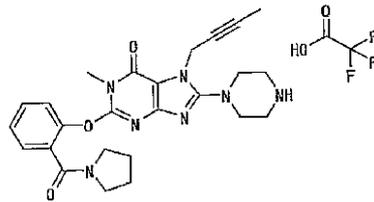


実施例 211.

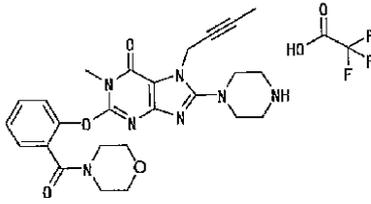


30

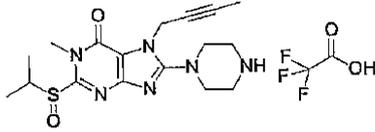
実施例 212.



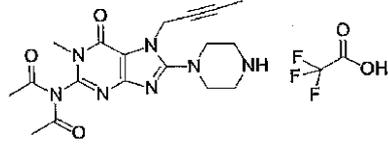
实施例 2 1 3 .



实施例 2 1 8 .

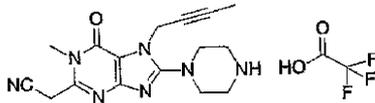


实施例 2 1 9 .

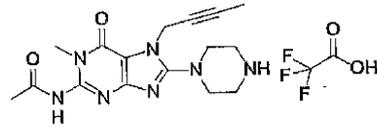


10

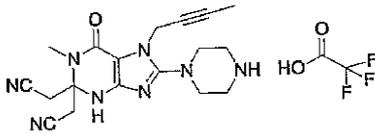
实施例 2 1 4 .



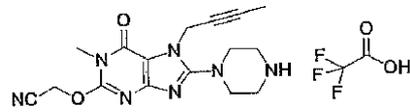
实施例 2 2 0 .



实施例 2 1 5 .

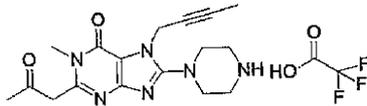


实施例 2 2 1 .

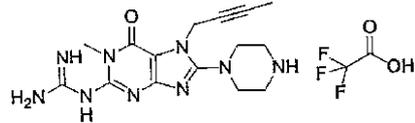


20

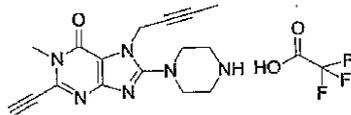
实施例 2 1 6 .



实施例 2 2 2 .

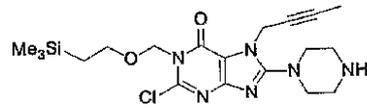


实施例 2 1 7 .

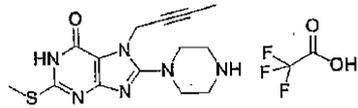


30

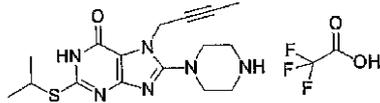
实施例 2 2 3 . a)



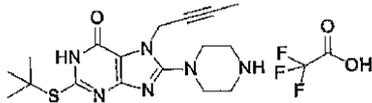
实施例 223. b)



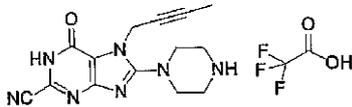
实施例 224.



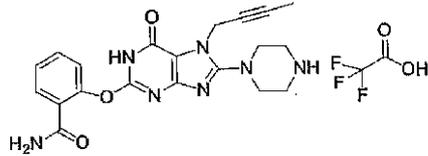
实施例 225.



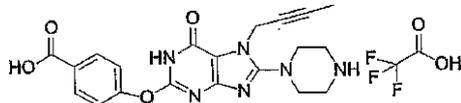
实施例 226.



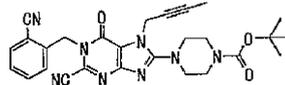
实施例 227.



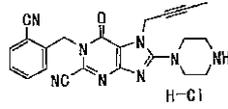
实施例 228.



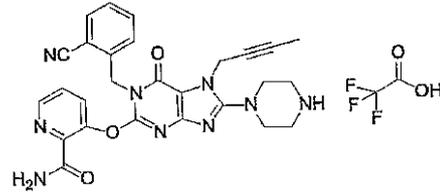
实施例 229. a)



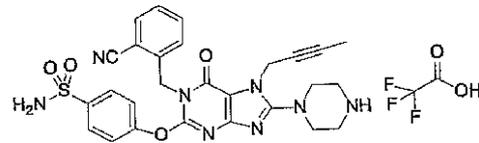
实施例 229. b)



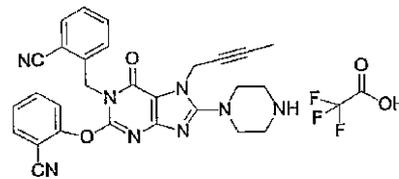
实施例 230.



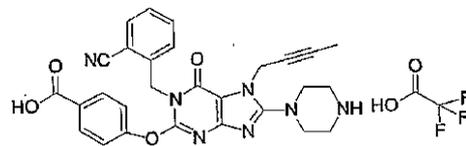
实施例 231.



实施例 232.



实施例 233.

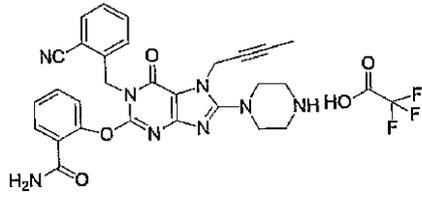


10

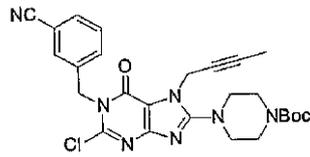
20

30

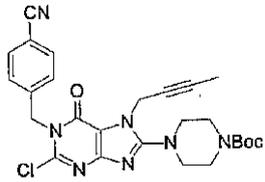
实施例 234.



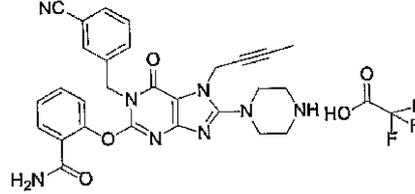
实施例 238. a)



实施例 235. a)

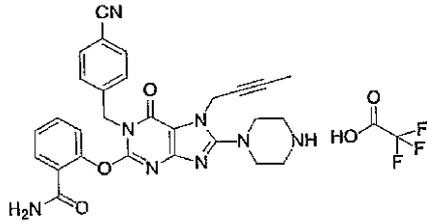


实施例 238. b)

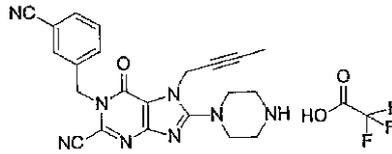


10

实施例 235. b)

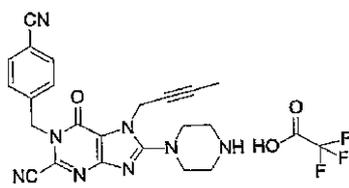


实施例 239.

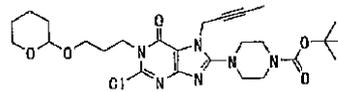


20

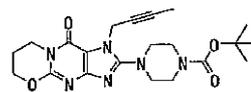
实施例 236.



实施例 240. a)

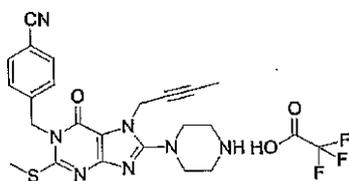


实施例 240. b)

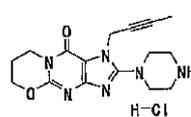


30

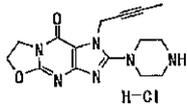
实施例 237.



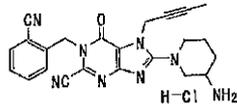
实施例 240. c)



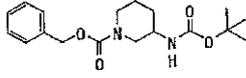
实施例 2 4 1 .



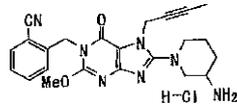
实施例 2 4 2 . g)



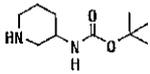
实施例 2 4 2 . a)



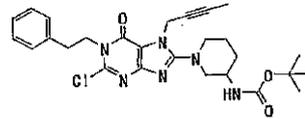
实施例 2 4 3 .



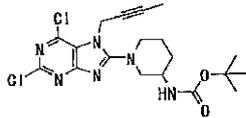
实施例 2 4 2 . b)



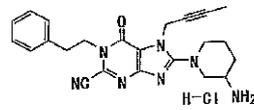
实施例 2 4 4 . a)



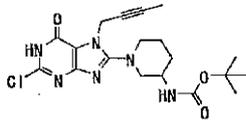
实施例 2 4 2 . c)



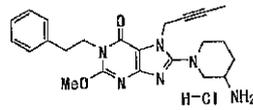
实施例 2 4 4 . b)



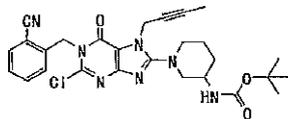
实施例 2 4 2 . d)



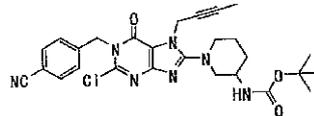
实施例 2 4 5 .



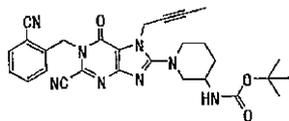
实施例 2 4 2 . e)



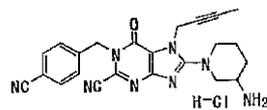
实施例 2 4 6 . a)



实施例 2 4 2 . f)



实施例 2 4 6 . b)

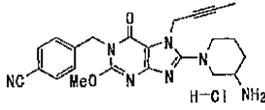


10

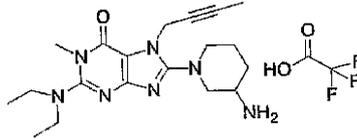
20

30

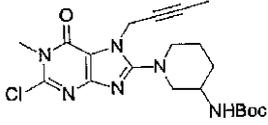
实施例 2 4 7.



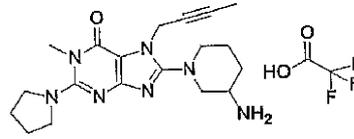
实施例 2 5 2.



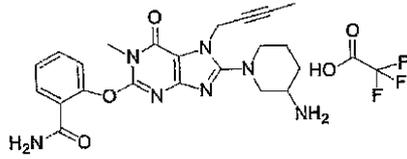
实施例 2 4 8. a)



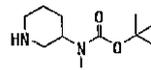
实施例 2 5 3.



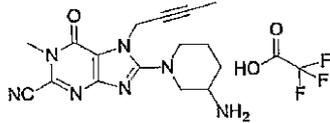
实施例 2 4 8. b)



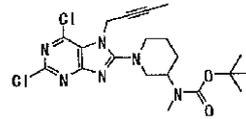
实施例 2 5 4. a)



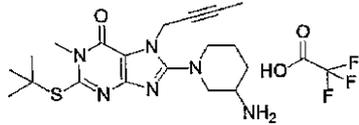
实施例 2 4 9.



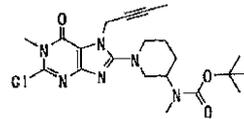
实施例 2 5 4. b)



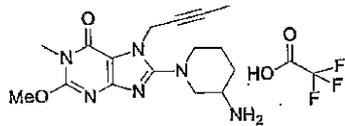
实施例 2 5 0.



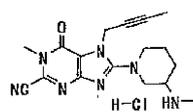
实施例 2 5 4. c)



实施例 2 5 1.



实施例 2 5 4. d)

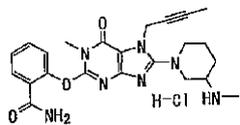


10

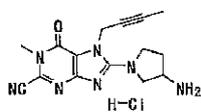
20

30

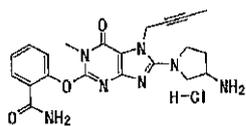
实施例 255.



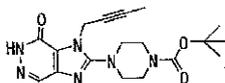
实施例 256.



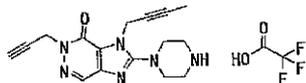
实施例 257.



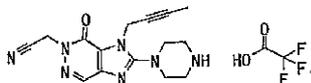
实施例 258. a)



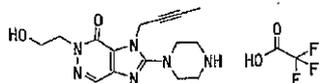
实施例 258. b)



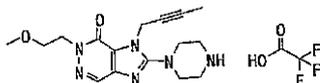
实施例 259.



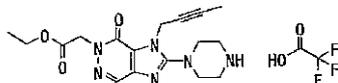
实施例 260.



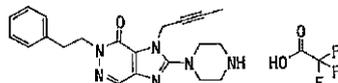
实施例 261.



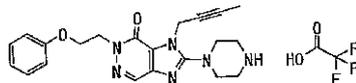
实施例 262.



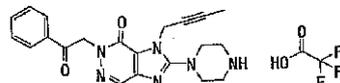
实施例 263.



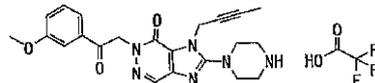
实施例 264.



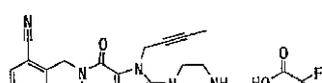
实施例 265.



实施例 266.



实施例 267.

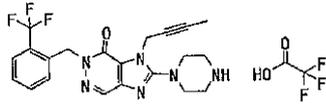


10

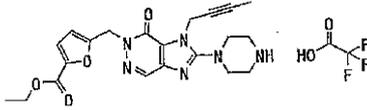
20

30

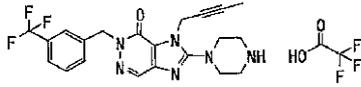
实施例 268.



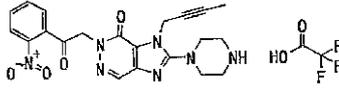
实施例 275.



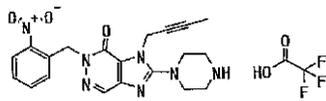
实施例 269.



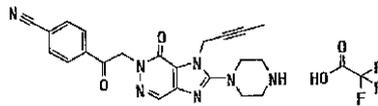
实施例 276.



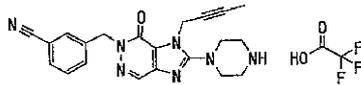
实施例 270.



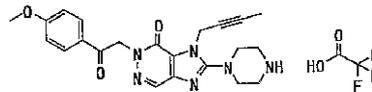
实施例 277.



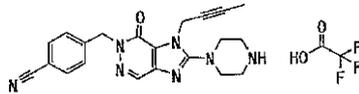
实施例 271.



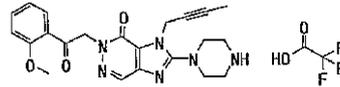
实施例 278.



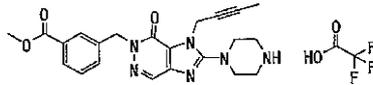
实施例 272.



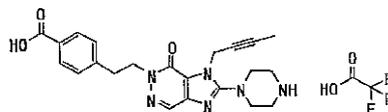
实施例 279.



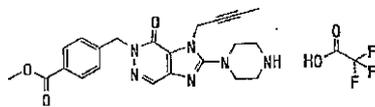
实施例 273.



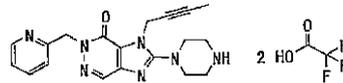
实施例 280.



实施例 274.



实施例 281.

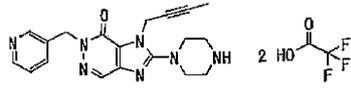


10

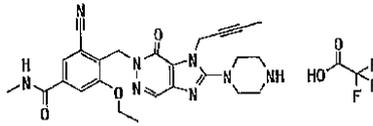
20

30

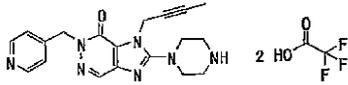
实施例 282.



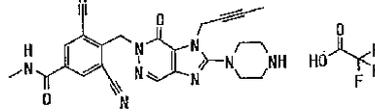
实施例 290.



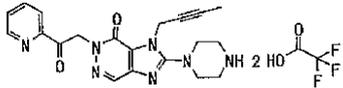
实施例 283.



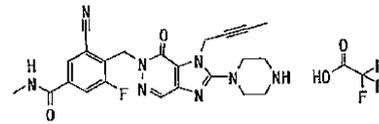
实施例 291.



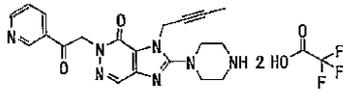
实施例 284.



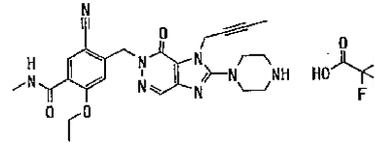
实施例 292.



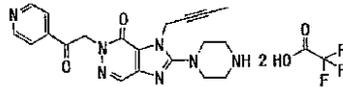
实施例 285.



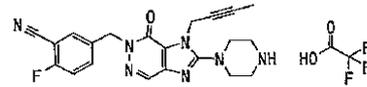
实施例 293.



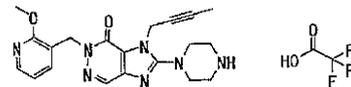
实施例 286.



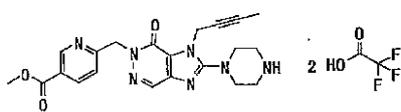
实施例 294.



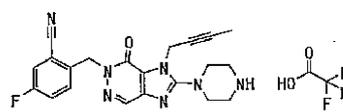
实施例 287.



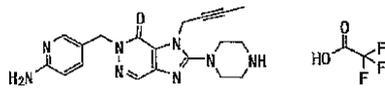
实施例 288.



实施例 295.



实施例 289.

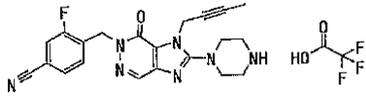


10

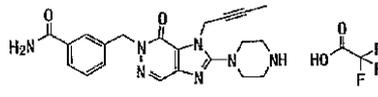
20

30

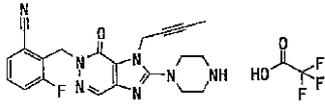
实施例 296.



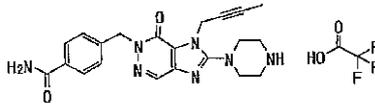
实施例 303.



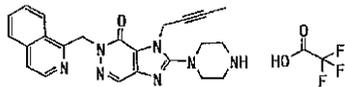
实施例 297.



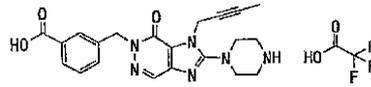
实施例 304.



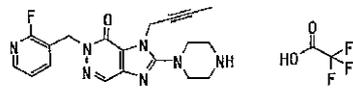
实施例 298.



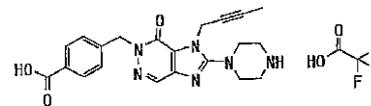
实施例 305.



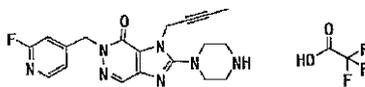
实施例 299.



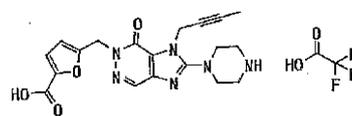
实施例 306.



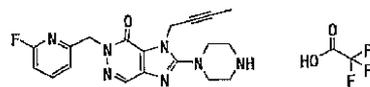
实施例 300.



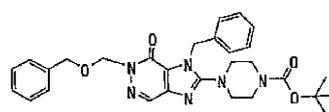
实施例 307.



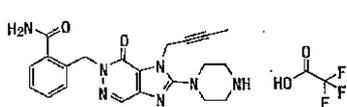
实施例 301.



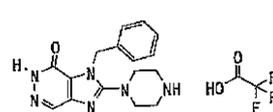
实施例 308. a)



实施例 302.



实施例 308. b)

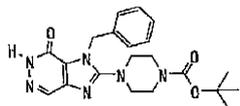


10

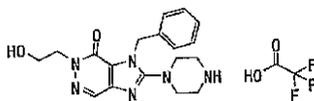
20

30

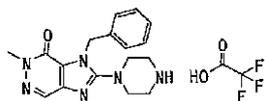
实施例 309. a)



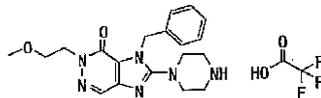
实施例 315.



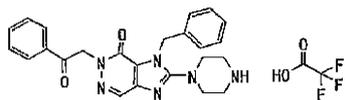
实施例 309. b)



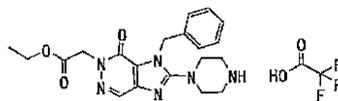
实施例 316.



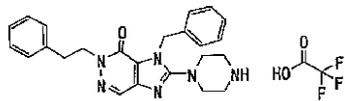
实施例 310.



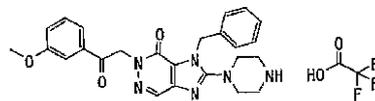
实施例 317.



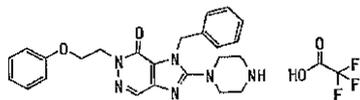
实施例 311.



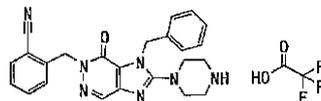
实施例 318.



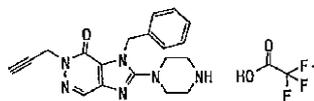
实施例 312.



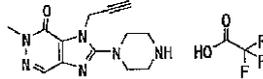
实施例 319.



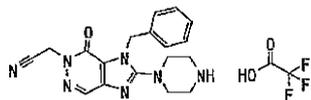
实施例 313.



实施例 320.



实施例 314.

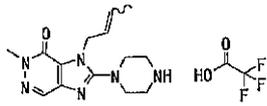


10

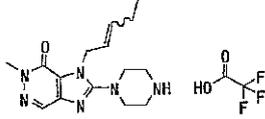
20

30

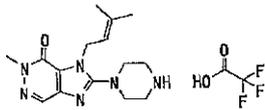
实施例 3 2 1 .



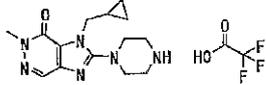
实施例 3 2 2 .



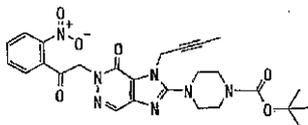
实施例 3 2 3 .



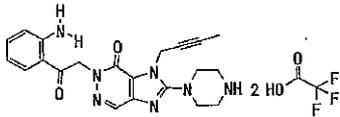
实施例 3 2 4 .



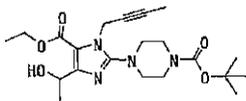
实施例 3 2 5 . a)



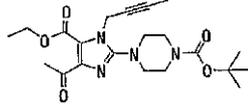
实施例 3 2 5 . b)



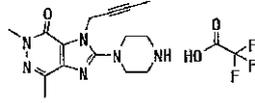
实施例 3 2 6 . a)



实施例 3 2 6 . b)

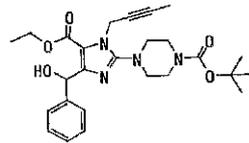


实施例 3 2 6 . c)



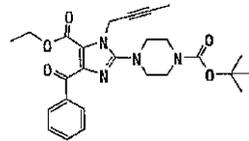
10

实施例 3 2 7 . a)

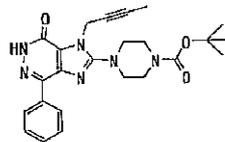


20

实施例 3 2 7 . b)

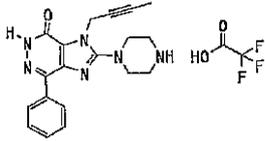


实施例 3 2 7 . c)

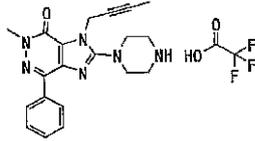


30

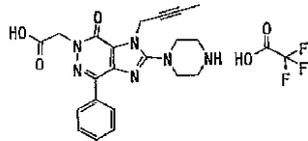
实施例 3 2 7. d)



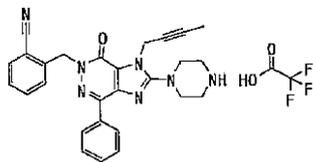
实施例 3 2 8.



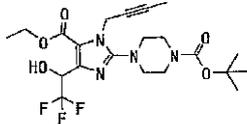
实施例 3 2 9.



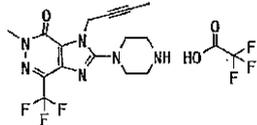
实施例 3 3 0.



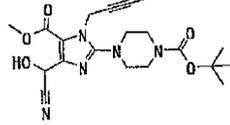
实施例 3 3 1. a)



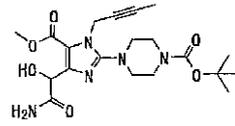
实施例 3 3 1. b)



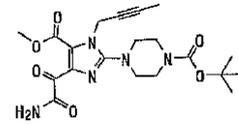
实施例 3 3 2. a)



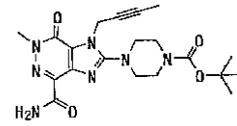
实施例 3 3 2. b)



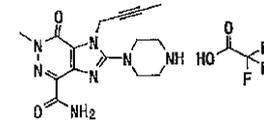
实施例 3 3 2. c)



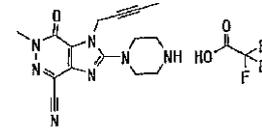
实施例 3 3 2. d)



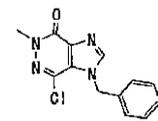
实施例 3 3 2. e)



实施例 3 3 3.



实施例 3 3 4. a)

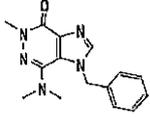


10

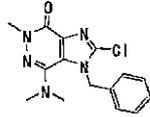
20

30

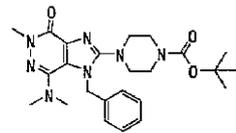
实施例 334. b)



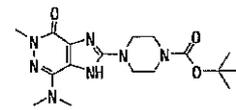
实施例 334. c)



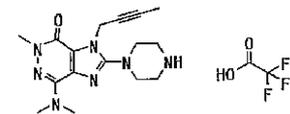
实施例 334. d)



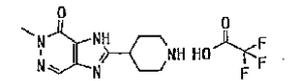
实施例 334. e)



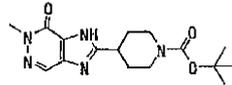
实施例 334. f)



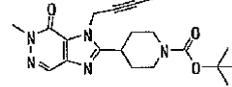
实施例 335. a)



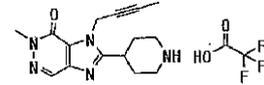
实施例 335. b)



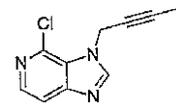
实施例 335. c)



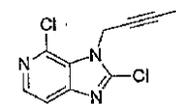
实施例 335. d)



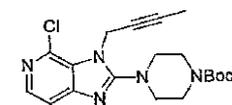
实施例 336. a)



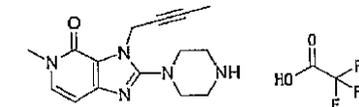
实施例 336. b)



实施例 336. c)



实施例 336. d)

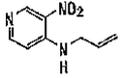


10

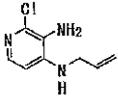
20

30

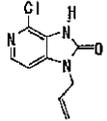
实施例 337. a)



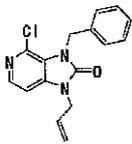
实施例 337. b)



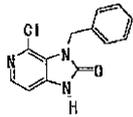
实施例 337. c)



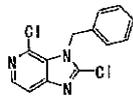
实施例 337. d)



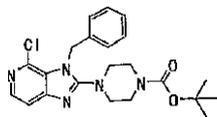
实施例 337. e)



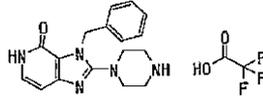
实施例 337. f)



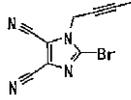
实施例 337. g)



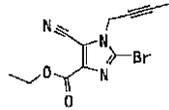
实施例 337. h)



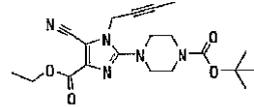
实施例 338. a)



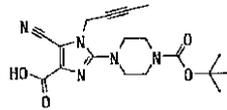
实施例 338. b)



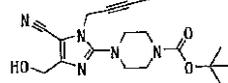
实施例 338. c)



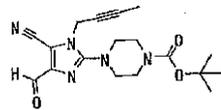
实施例 338. d)



实施例 338. e)



实施例 338. f)

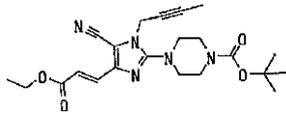


10

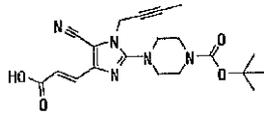
20

30

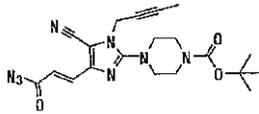
实施例 338. g)



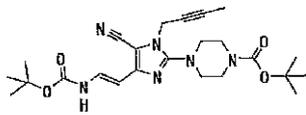
实施例 338. h)



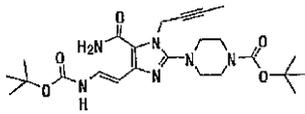
实施例 338. i)



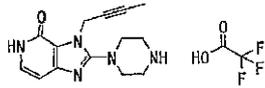
实施例 338. j)



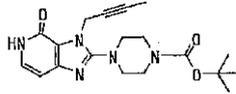
实施例 338. k)



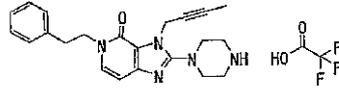
实施例 338. l)



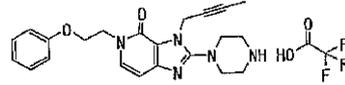
实施例 339. a)



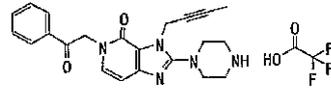
实施例 339. b)



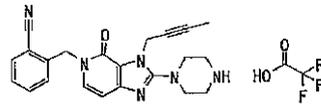
实施例 340.



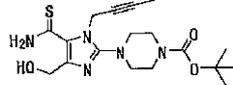
实施例 341.



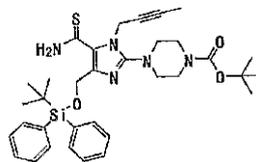
实施例 342.



实施例 343. a)



实施例 343. b)

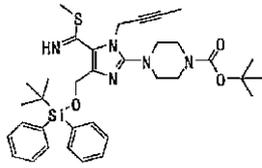


10

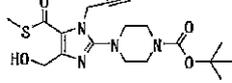
20

30

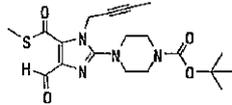
实施例 343. c)



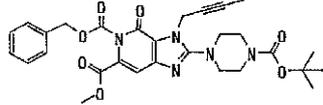
实施例 343. d)



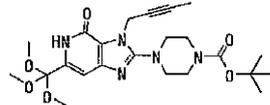
实施例 343. e)



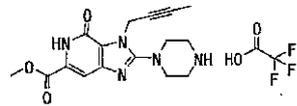
实施例 343. f)



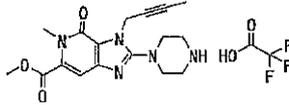
实施例 343. g)



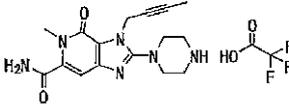
实施例 343. h)



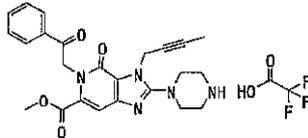
实施例 344.



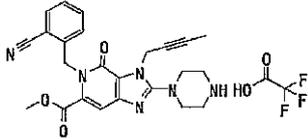
实施例 345.



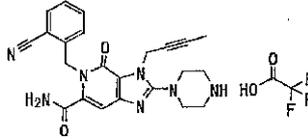
实施例 346.



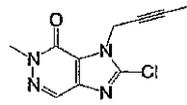
实施例 347.



实施例 348.



实施例 349. a) - 1

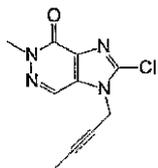


10

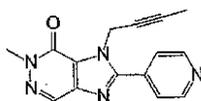
20

30

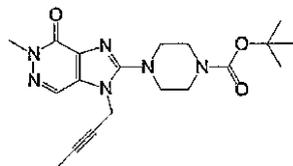
実施例 349. a) - 2



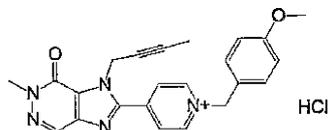
実施例 352. b)



実施例 349. b)

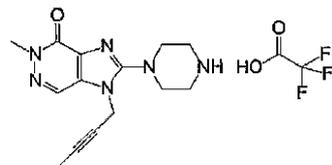


実施例 352. c)

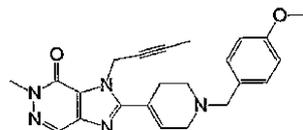


10

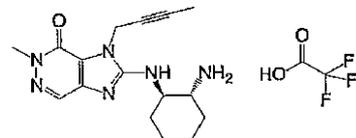
実施例 349. c)



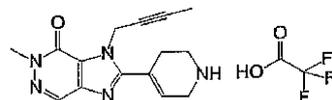
実施例 352. d)



実施例 350.

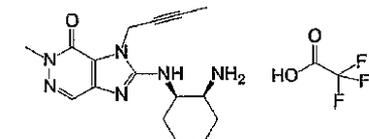


実施例 352. e)

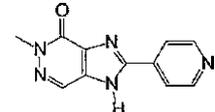


20

実施例 351.



実施例 352. a)



30

産業上の利用可能性

本発明により、DPP IV 阻害作用を示す縮合イミダゾール誘導体を提供することができた。

したがって本発明における縮合イミダゾール誘導体は、例えば糖尿病治療剤、肥満治療剤、高脂血症治療剤、AIDS 治療剤、骨粗鬆症治療剤、消化管障害治療剤、血管新生治療剤、不妊症治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤、抗リウマチ剤、ガン治療剤等の治療・予防剤として有用である。

40

また経口投与による薬効を確認するため、耐糖能改善作用を指標とした試験をおこない、経口有効性を確認し、医薬としての有用性を見いだした。

