

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-136925

(P2011-136925A)

(43) 公開日 平成23年7月14日(2011.7.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 519/00 311	4C072
A61K 31/519 (2006.01)	A61K 31/519	4C086
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 37/06	
A61P 37/08 (2006.01)	A61P 37/08	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-296722 (P2009-296722)	(71) 出願人	000002912 大日本住友製薬株式会社
(22) 出願日	平成21年12月28日 (2009.12.28)		大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
		(74) 代理人	100121588 弁理士 五十部 穰
		(74) 代理人	100124637 弁理士 松尾 まゆみ
		(74) 代理人	100136272 弁理士 堀川 環
		(74) 代理人	100152467 弁理士 伊藤 幸紀
		(72) 発明者	徳永 輝久 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番9号 大日本住友製薬株式会社内

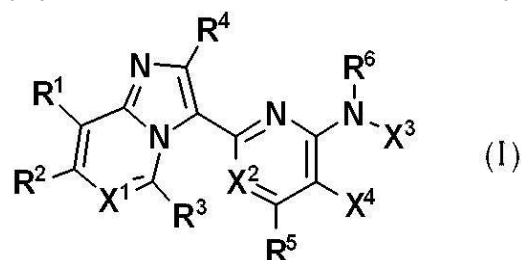
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 含窒素二環性化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 臓器移植における拒絶反応、自己免疫疾患等の治療薬又は予防薬として有効な化合物の提供。

【解決手段】 式(I)の化合物又はその塩〔式中、 X^1 は、 CR^7 又は窒素原子を表し、 X^2 は、 CH 又は窒素原子を表し、 X^3 及び X^4 は、互いに結合した基： $-X^3-----X^4-$ （ここにおいて、該基は $-CONR^8-$ 、 $-C(R^9)=N-$ 等を表す）等を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^7 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル等を表し、 R^5 は、水素原子又は $-NHR^{10}$ を表し、 R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル又は $R^{10'}$ を表し、 R^8 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は飽和脂肪族ヘテロ環を表し、 R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ等を表し、 R^{10} 及び $R^{10'}$ は、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール- C_{1-6} アルキル等を表す〕。



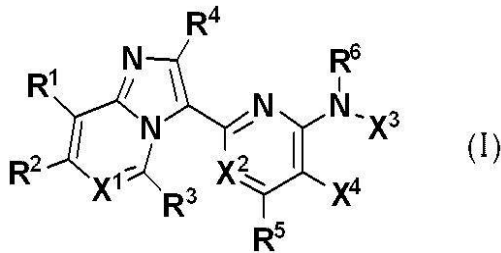
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

【化 1】



10

〔式中、

X¹は、C R⁷又は窒素原子を表し、X²は、C H又は窒素原子を表し、X³及びX⁴は、互いに結合した基：- X³-...- X⁴-（ここにおいて、該基は - C O N R⁸ -、- C S N R⁸ -、- C (R⁹) = N - 又は - C H = C H - を表す）を表すか、又は、X³は水素原子を表し、X⁴は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、- N R¹¹ R¹²、- C O N R¹¹ R¹²若しくは - N H C O - R¹³を表し、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁷は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、フッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、飽和脂肪族ヘテロ環、ニトロ又はシアノを表し、R⁵は、水素原子又は - N H R¹⁰を表し、R⁶は、水素原子、C₁₋₆アルキル又はR^{10'}を表し、R⁸は、水素原子；フッ素原子、水酸基、シアノ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシル、ヘテロアリアル、C₁₋₆アルコキシ、- N R¹¹ R¹²、- C O N R¹¹ R¹²、飽和脂肪族ヘテロ環、- N R¹¹ - 飽和脂肪族ヘテロ環、- O - 飽和脂肪族ヘテロ環、- C O - 飽和脂肪族ヘテロ環、C₁₋₆アルカノイルアミノ、アリアル、- S (O)_n - C₁₋₆アルキル、- S O₂ N H - C₁₋₆アルキル、- N H S O₂ - C₁₋₆アルキル及びC₃₋₈シクロアルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（ここにおいて、該ヘテロアリアル及び該飽和脂肪族ヘテロ環を含む基は、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ、フッ素で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、- C O - C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、- C O N R¹¹ R¹²、カルボキシル及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよく、該アリアルは、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ、フッ素で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、- C O N R¹¹ R¹²、カルボキシル、シアノ及び飽和脂肪族ヘテロ環からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されてもよい）；又はC₁₋₆アルキルで置換されてもよい飽和脂肪族ヘテロ環を表し、R⁹は、水素原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、- S(O)_n - C₁₋₆アルキル、- N H C O - C₁₋₆アルキル又は - N R¹¹ R¹²を表し、R¹⁰及びR^{10'}は、各々独立して、C₃₋₁₀シクロアルキル、飽和脂肪族ヘテロ環、アリアル、ヘテロアリアル、C₃₋₈シクロアルキル - C₁₋₆アルキル、アリアル - C₁₋₆アルキル又はヘテロアリアル - C₁₋₆アルキルを表し、ここにおいて、R¹⁰及びR^{10'}の各基は、水酸基；ハロゲン原子；シアノ；シアノ、水酸基、フッ素原子、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシル、- C O N R¹¹ R¹²及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル；シアノ、水酸基、フッ素原子、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシル、- C O N R¹¹ R¹²及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ；C₁₋₆アルコキシカルボニル；カルボキシル；- S (O)_n - C₁₋₆アルキル；- C O - R¹³及び - C O N R¹¹ R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3

40

50

個の基で置換されていてもよく、

R^{11} は、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^{12} 及び R^{13} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル（ここにおいて、該アルキルは、水酸基、シアノ、アリール、飽和脂肪族ヘテロ環、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ及びジ（ C_{1-6} アルキル）アミノからなる群から選択される基で置換されてもよい）を表し、

n は、0、1又は2を表し、

上記定義において、 X^3 が水素原子のとき又は R^5 が $-NHR^{10}$ のとき、 X^2 は窒素原子である]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

10

【請求項2】

R^5 が水素原子であり、 R^6 が $R^{10'}$ であるか、又は R^5 が $-NHR^{10}$ であり、 R^6 が水素原子若しくは C_{1-6} アルキルである、

請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項3】

X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-X^3-----X^4-$ （ここにおいて、該基は $-CONR^8-$ 、 $-CSNR^8-$ 、 $-C(R^9)=N-$ 又は $-CH=CH-$ である）であるか、

又は、 X^3 が水素原子であり、 X^4 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 又は $-NHCO-R^{13}$ であり、 R^{10} 及び $R^{10'}$ が、各々独立して、 C_{3-10} シクロアルキル、飽和脂肪族ヘテロ環、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル又はアリール- C_{1-6} アルキルであり、ここにおいて、該 R^{10} 及び $R^{10'}$ の各基は、水酸基；ハロゲン原子；シアノ；シアノ、水酸基、フッ素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；シアノ、水酸基、フッ素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルコキシカルボニル；カルボキシル； $-S(O)_n-C_{1-6}$ アルキル； $-CO-R^{13}$ 及び $-CONR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい、

20

30

請求項1又は請求項2に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^{10} 及び $R^{10'}$ が、各々独立して、 C_{3-10} シクロアルキル、飽和脂肪族ヘテロ環、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル又はアリール- C_{1-6} アルキルであり、ここにおいて、該 R^{10} 及び $R^{10'}$ の各基は、水酸基；ハロゲン原子；シアノ；シアノ、水酸基及びフッ素原子からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；及びシアノ、水酸基及びフッ素原子からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい、

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

40

【請求項5】

R^8 が、水素原子；又は水酸基、シアノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、飽和脂肪族ヘテロ環及び $-CO-$ 飽和脂肪族ヘテロ環、（ここにおいて、該飽和脂肪族ヘテロ環を含む基は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 及びカルボキシルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されてもよい）からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、

請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項6】

50

X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-X^3-----X^4-$ （ここにおいて、該基は $-CONR^8-$ 、 $-CSNR^8-$ 、 $-C(R^9)=N-$ 又は $-CH=CH-$ である）である、
請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項7】

X^3 が水素原子であり、 X^4 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル又は $-CONR^{11}R^{12}$ である、
請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項8】

X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-X^3-----X^4-$ （ここにおいて、該基は $-CONR^8-$ 又は $-CSNR^8-$ である）である、
請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

10

【請求項9】

X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-X^3-----X^4-$ （ここにおいて、該基は $-C(R^9)=N-$ 又は $-CH=CH-$ である）である、
請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項10】

X^2 が、 CH である、
請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項11】

X^2 が、窒素原子である、
請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

20

【請求項12】

X^1 が、 CR^7 である、
請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項13】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^7 が、各々水素原子である、
請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

30

【請求項15】

請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする自己免疫疾患に対する治療薬又は予防薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬組成物、特に自己免疫疾患に対する治療薬として有用な含窒素二環性化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

サイトカインは免疫系細胞の分化、増殖など多様な生理作用に重要な役割を担っている因子である。サイトカインはそれぞれの受容体を介して細胞内にシグナルを伝達し、このシグナル伝達過程には非受容体型プロテインキナーゼであるヤヌスキナーゼ（JAK）が関わっている。サイトカインが受容体に結合すると、JAKは受容体と会合し活性化され、引き続き転写因子であるSTATをリン酸化しSTATは活性化する。活性化したSTATは細胞質から核に移行し、特異的DNA部位に結合し、遺伝子の転写を制御する。JAK/STATシグナル伝達系は、正常な免疫反応のみならず、自己免疫疾患、アレルギー、喘息などの多くの異常な免疫反応や、白血病、リンパ腫などの悪性腫瘍において関与することが示されている。従ってJAKを阻害すること、すなわちJAK/STATシグナル伝達経路を阻害することは、上記疾患における治療法となることが示唆されている（

40

50

例えば、Oncogene, 19, 2645 (2000))。

【 0 0 0 3 】

現在までに、J A Kファミリーとして、J A K 1、J A K 2、J A K 3、T Y K 2の4つが報告されている。J A K 1、J A K 2、T Y K 2の発現が広範囲にわたっているのに対し、J A K 3は主に血球系細胞に発現している。また、J A K 3は、インターロイキン（以下、I Lと略す）- 2、I L - 4、I L - 7、I L - 9、I L - 15、I L - 21の受容体として共通に使用される 鎖に会合することにより、これらのサイトカインのシグナル伝達に関わることから、リンパ球活性化における役割が示唆されている。

【 0 0 0 4 】

一方、臓器移植時における拒絶反応の予防や治療、関節リウマチや乾癬などの自己免疫疾患の治療などにおいて、免疫系機能の調節は重要なアプローチとなる。J A K 3ノックアウトマウスは、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞を欠損する免疫不全症状を示し、J A K 3がBリンパ球、Tリンパ球の成熟だけではなく、Tリンパ球の機能維持に関与することも示唆されている（例えば、Science, 270, 794 (1995)）。また、X連鎖重症複合免疫不全症を呈する患者においては、J A K 3が会合する 鎖の遺伝子異常が認められ、J A K 3を介するシグナル伝達経路の欠損に起因するものと示唆されている（例えば、Science, 270, 797 (1995)）。以上のことは、J A K 3を阻害することによる免疫機能の制御が、臓器移植時の拒絶反応や自己免疫疾患などT細胞増殖性疾患における治療に有用であることが見込まれる（例えば、Trends in Pharmacological Sciences, 25, 558 (2004)）。

10

20

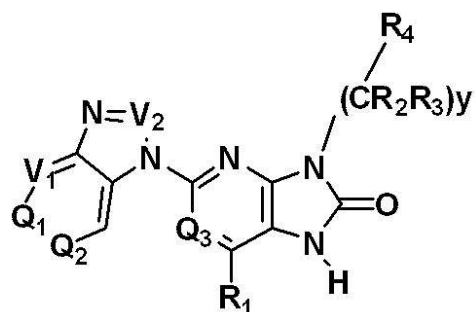
【 0 0 0 5 】

さらに、I L - 4及びI L - 9によって誘導されるマウス肥満細胞の増殖や生存が、J A K 3及び 鎖シグナル伝達経路に依存すること（例えば、Blood, 96, 2172(2000)）、成人T細胞白血病、リンパ腫において、J A K / S T A Tシグナル伝達系の活性化が白血病細胞の複製に関与していることが報告され（例えば、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 13897 (1997)）、J A K 3の阻害がアレルギー性疾患、悪性腫瘍においても有効であることが示唆されている。

現在までにJ A K 3阻害作用を有する化合物が複数報告されている。例えば、特許文献1には、下記一般式で表されるプリン誘導体が記載されている。

【 0 0 0 6 】

【化1】



40

【 0 0 0 7 】

（式中、Q₁及びQ₂は、同一又は異なって、C X₁、C X₂及び窒素から選択される基であり、

Q₃は、N又はCHであり、

X₁及びX₂は、同一又は異なって、水素、シアノ、ハロ等から選ばれる基であり、

V₁及びV₂は、同一又は異なって、CH及びNから選ばれる基であり、

R₁は、水素、メチルから選ばれる基であり、

yは、0又は、1、2、3から選ばれる整数であり、

R₂及びR₃は、同一又は異なって、水素及び(C₁₋₆)アルキルで構成される(C R₂ R₃)が成立する基から選ばれる基であり、

50

R_4 は、アルキル、ヘテロ環、アリアル等から選ばれる基である。)

【0008】

該化合物は、プリン環の2位に結合している2環性ヘテロアリアル構造が異なり、また、2種の2環性ヘテロアリアルが炭素原子-窒素原子で結合している構造が、後記式(I)で表される本発明の化合物とは異なる。

【0009】

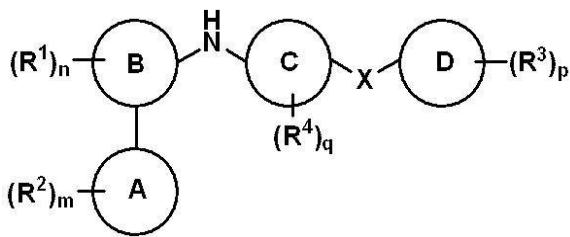
また、非特許文献1においてピロロピリミジン誘導体が、特許文献2及び非特許文献2においてピリミジン誘導体がJAK3阻害活性を持つことが記載されている。しかしながら、いずれの文献においても、後記式(I)で表される構造的特徴を有する本発明の化合物は開示されていない。

【0010】

特許文献3には、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3阻害活性を有する下記一般式で表されるイミダゾピリジン骨格を有する化合物が記載されている。

【0011】

【化2】



【0012】

(式中のXは、 C_{0-6} アルキル-U- C_{0-6} アルキル、 $(C_{2-6}$ アルケニル) $_{0-1}$ -U- $(C_{2-6}$ アルケニル) $_{0-1}$ 等であり、ここにおいて、Uは、CO又はC(OR⁵)R⁶であり、環Aは、イミダゾ[1,2a]ピリド-3-イル又はピラゾロ[2,3a]ピリド-3-イルであり、

環Bは、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を含有する5又は6員ヘテロ芳香族環であり、

環Cは、フェニル環又はN、O及びSから選ばれるヘテロ原子を含有する5又は6員ヘテロ芳香族環であり、

環Dは、フェニル環又はN、O及びSから選ばれるヘテロ原子を含有する5又は6員ヘテロ芳香族環等であり、

nは1, 2又は3であり、

R¹は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ等であり、

R²、R³及びR⁴は、環炭素に付いており、そして独立して水素、ハロ、ニトロ等であり、

R⁵は、水素、フルオロメチル、アルキル等であり、

R⁶は、水素、アルキル、アルケニル等であり、

m、p及びqは1, 2, 3, 4又は5である。)

【0013】

該化合物は、Bの5又は6員環ヘテロ芳香族環にNHを介して環Cが直結し、加えてXを介してさらに環Dを持つという構造が、後記式(I)で表される本発明の化合物とは異なる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】国際公開第2006/108103号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2007/098507号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2002/065979号パンフレット

10

20

30

40

50

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献1】Bioorg. Med. Chem. Lett., 17, 1250(2007)

【非特許文献2】Bioorg. Med. Chem. Lett., 16, 5633(2006)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明の課題は、臓器移植における拒絶反応、自己免疫疾患など種々の免疫性疾患の治療、改善、予防剤として有効な化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

10

【0017】

本発明者らは、JAK阻害作用、特にJAK3阻害作用を有する化合物に関して鋭意検討した結果、後記式(I)で表される化合物、又はそれらの製薬学的に許容される塩が、医薬として適応可能な免疫抑制剤、自己免疫疾患の治療薬又は予防薬であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下のものに関する。

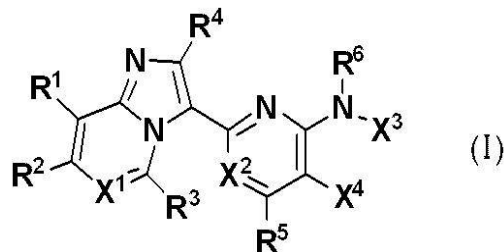
【0018】

[項1] 下記式(I)：

【0019】

【化3】

20



【0020】

[式中、

X¹は、CR⁷又は窒素原子を表し、

30

X²は、CH又は窒素原子を表し、

X³及びX⁴は、互いに結合した基：-X³---X⁴-（ここにおいて、該基は-CONR⁸-、-CSNR⁸-、-C(R⁹)=N-又は-CH=CH-を表す）を表すか、

又は、X³は水素原子を表し、X⁴は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、-NR¹¹R¹²、-CONR¹¹R¹²若しくは-NHCO-R¹³を表し、

R¹、R²、R³、R⁴及びR⁷は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、フッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、飽和脂肪族ヘテロ環、ニトロ又はシアノを表し、

R⁵は、水素原子又は-NHR¹⁰を表し、

40

R⁶は、水素原子、C₁₋₆アルキル又はR^{10'}を表し、

R⁸は、水素原子；フッ素原子、水酸基、シアノ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシル、ヘテロアリアル、C₁₋₆アルコキシ、-NR¹¹R¹²、-CONR¹¹R¹²、飽和脂肪族ヘテロ環、-NR¹¹-飽和脂肪族ヘテロ環、-O-飽和脂肪族ヘテロ環、-CO-飽和脂肪族ヘテロ環、C₁₋₆アルカノイルアミノ、アリアル、-S(O)_n-C₁₋₆アルキル、-SO₂NH-C₁₋₆アルキル、-NH-SO₂-C₁₋₆アルキル及びC₃₋₈シクロアルキルからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（ここにおいて、該ヘテロアリアル及び該飽和脂肪族ヘテロ環を含む基は、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ、フッ素で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、-CO-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、-CONR¹¹R¹²、カルボキシル及び

50

シアノからなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、該アリアルは、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、フッ素で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、カルボキシル、シアノ及び飽和脂肪族ヘテロ環からなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい) ; 又は C_{1-6} アルキルで置換されてもよい飽和脂肪族ヘテロ環を表し、

R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、 $-S(O)_n-C_{1-6}$ アルキル、 $-NHCO-C_{1-6}$ アルキル又は $-NR^{11}R^{12}$ を表し、

R^{10} 及び $R^{10'}$ は、各々独立して、 C_{3-10} シクロアルキル、飽和脂肪族ヘテロ環、アリアル、ヘテロアリアル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、アリアル- C_{1-6} アルキル又はヘテロアリアル- C_{1-6} アルキルを表し、ここにおいて、 R^{10} 及び $R^{10'}$ の各基は、水酸基 ; ハロゲン原子 ; シアノ ; シアノ、水酸基、フッ素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル ; シアノ、水酸基、フッ素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ ; C_{1-6} アルコキシカルボニル ; カルボキシル ; $-S(O)_n-C_{1-6}$ アルキル ; $-CO-R^{13}$ 及び $-CONR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、

R^{11} は、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^{12} 及び R^{13} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル (ここにおいて、該アルキルは、水酸基、シアノ、アリアル、飽和脂肪族ヘテロ環、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノからなる群から選択される基で置換されてもよい) を表し、

n は、0、1又は2を表し、

上記定義において、 X^3 が水素原子のとき又は R^5 が $-NHR^{10}$ のとき、 X^2 は窒素原子である]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0021】

[項2] R^5 が水素原子であり、 R^6 が $R^{10'}$ であるか、又は R^5 が $-NHR^{10}$ であり、 R^6 が水素原子若しくは C_{1-6} アルキルである、

項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0022】

[項3] X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-X^3-----X^4-$ (ここにおいて、該基は $-CONR^8-$ 、 $-CSNR^8-$ 、 $-C(R^9)=N-$ 又は $-CH=CH-$ である) であるか、

又は、 X^3 が水素原子であり、 X^4 が水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 又は $-NHCO-R^{13}$ であり、 R^{10} 及び $R^{10'}$ が、各々独立して、 C_{3-10} シクロアルキル、飽和脂肪族ヘテロ環、ヘテロアリアル- C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル又はアリアル- C_{1-6} アルキルであり、ここにおいて、該 R^{10} 及び $R^{10'}$ の各基は、水酸基 ; ハロゲン原子 ; シアノ ; シアノ、水酸基、フッ素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル ; シアノ、水酸基、フッ素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ ; C_{1-6} アルコキシカルボニル ; カルボキシル ; $-S(O)_n-C_{1-6}$ アルキル ; $-CO-R^{13}$ 及び $-CONR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい、

項1又は項2に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0023】

10

20

30

40

50

[項4] R^{10} 及び $R^{10'}$ が、各々独立して、 C_{3-10} シクロアルキル、飽和脂肪族ヘテロ環、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリアル- C_{1-6} アルキル又はアリアル- C_{1-6} アルキルであり、ここにおいて、該 R^{10} 及び $R^{10'}$ の各基は、水酸基；ハロゲン原子；シアノ；シアノ、水酸基及びフッ素原子からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；及びシアノ、水酸基及びフッ素原子からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい、

項1~3のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0024】

10

[項5] R^{10} 及び $R^{10'}$ が、各々独立して、 C_{3-10} シクロアルキル、アリアル又はアリアル- C_{1-6} アルキルであり、ここにおいて、該 R^{10} 及び $R^{10'}$ の各基は、水酸基；ハロゲン原子；シアノ；シアノ、水酸基、フッ素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；及びシアノ、水酸基、フッ素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい、

項1~3のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0025】

20

[項6] R^{10} 及び $R^{10'}$ が、各々独立して、 C_{3-10} シクロアルキル又はアリアル- C_{1-6} アルキルであり、ここにおいて、該 R^{10} 及び $R^{10'}$ の各基は、水酸基、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル及びフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい、

項1~3のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0026】

[項7] R^8 が、水素原子；又はフッ素原子、水酸基、シアノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、ヘテロアリアル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、飽和脂肪族ヘテロ環、 $-NR^{11}$ -飽和脂肪族ヘテロ環、 $-O$ -飽和脂肪族ヘテロ環、 $-CO$ -飽和脂肪族ヘテロ環及び C_{3-8} シクロアルキル、(ここにおいて、該ヘテロアリアル及び該飽和脂肪族ヘテロ環を含む基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、フッ素で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、カルボキシル及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されてもよい)からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、

項1~6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0027】

30

[項8] R^8 が、水素原子；又は水酸基、シアノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、飽和脂肪族ヘテロ環及び $-CO$ -飽和脂肪族ヘテロ環、(ここにおいて、該飽和脂肪族ヘテロ環を含む基は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 及びカルボキシルからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されてもよい)からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、

項1~6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0028】

40

[項9] R^8 が、水素原子；又は水酸基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{11}R^{12}$ 及び $-CONR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~2個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、項1~6のいずれ

50

か一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0029】

[項10] X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-X^3-...-X^4-$ （ここにおいて、該基は $-CONR^8-$ 、 $-CSNR^8-$ 、 $-C(R^9)=N-$ 又は $-CH=CH-$ である）である

項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0030】

[項11] X^3 が水素原子であり、 X^4 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル又は $-CONR^{11}R^{12}$ である、

項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項12] X^3 が水素原子であり、 X^4 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル又はカルボキシルである、

項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0031】

[項13] X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-X^3-...-X^4-$ （ここにおいて、該基は $-CONR^8-$ 又は $-CSNR^8-$ である）である、

項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0032】

[項14] X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-X^3-...-X^4-$ （ここにおいて、該基は $-C(R^9)=N-$ 又は $-CH=CH-$ である）である、

項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0033】

[項15] X^2 が、 CH である、

項1～14のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0034】

[項16] X^2 が、窒素原子である、

項1～14のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0035】

[項17] X^1 が、 CR^7 である、

項1～16のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0036】

[項18] X^1 が、窒素原子である、

項1～16のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0037】

[項19] R^9 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(O)_n-C_{1-6}$ アルキル又は $-NR^{11}R^{12}$ である、

項1～18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0038】

[項20] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^7 が、各々水素原子である、

項1～19のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0039】

[項21] 項1～20のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

【0040】

[項22] 項1～20のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする自己免疫疾患に対する治療薬又は予防薬。

【0041】

[項23] 項1～20のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする臓器移植における拒絶反応、自己免疫疾患、アレルギー疾患、悪性腫瘍等の治療薬又は予防薬。

10

20

30

40

50

【発明の効果】

【0042】

本発明によって、臓器移植における拒絶反応、自己免疫疾患、アレルギー疾患、悪性腫瘍等の治療薬又は予防薬として有用な含窒素二環性化合物又はそれらの製薬学上許容される塩を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0043】

本発明の化合物は、水和物及び/又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び/又は溶媒和物もまた本発明の化合物に包含される。

【0044】

また、式(I)の化合物は、1個又は場合により2個以上の不斉炭素原子を有する場合があります、また幾何異性や軸性キラリティを生じることがあるので、数種の立体異性体として存在することがある。本発明においては、これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体は本発明の式(I)で表される化合物に包含される。

【0045】

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。なお、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分又は置換基である場合にも該当する。

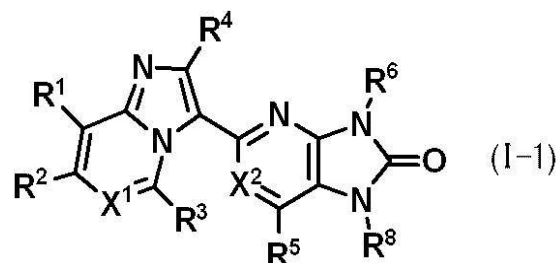
【0046】

本発明の化合物(I)における X^3 及び X^4 の定義は、以下のとおりである。

X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-CONR^8-$ である化合物(I)とは、下記式(I-1)で表される化合物を意味する。

【0047】

【化4】



10

20

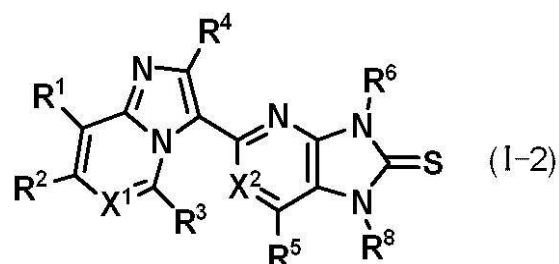
30

【0048】

また、 X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-CSNR^8-$ である化合物(I)とは、下記式(I-2)で表される化合物を意味する。

【0049】

【化5】



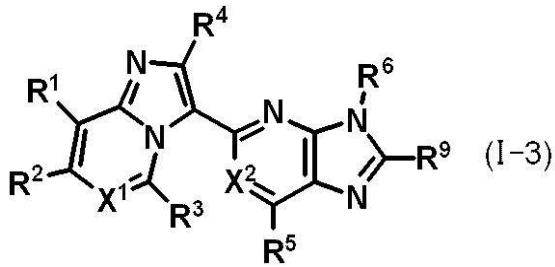
40

【0050】

また、 X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-C(R^9)=N-$ である化合物(I)とは、下記式(I-3)で表される化合物を意味する。

【0051】

【化6】



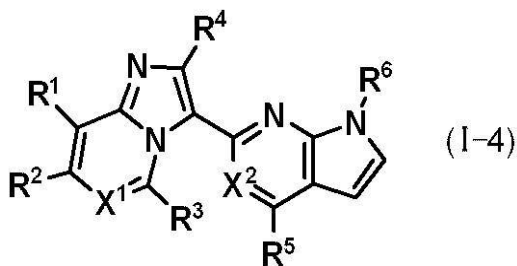
【0052】

10

また、 X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-CH=CH-$ である化合物(I)とは、下記式(I-4)で表される化合物を意味する。

【0053】

【化7】



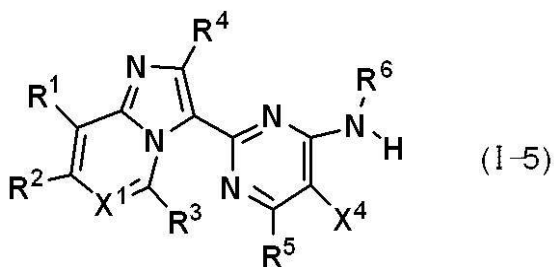
20

【0054】

また、 X^3 が水素原子であり、 X^4 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 又は $-NHCO-R^{13}$ であり、 X^2 が窒素原子である化合物(I)とは、下記式(I-5)で表される化合物を意味する。

【0055】

【化8】



30

【0056】

「アルキル」としては、例えば直鎖又は分枝鎖のアルキルが挙げられる。「 C_{1-6} アルキル」とは炭素原子数が1~6の基を意味する。その具体例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

40

【0057】

「シクロアルキル」としては、例えば単環シクロアルキル又は架橋された炭素環が挙げられる。例えば、「 C_{3-8} シクロアルキル」又は「 C_{3-10} シクロアルキル」とは、炭素原子数が3~8又は3~10の飽和炭化水素をそれぞれ意味する。その具体例として、「 C_{3-8} シクロアルキル」の場合には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が、「 C_{3-10} シクロアルキル」の場合には、前記に加えて、ノニル、デカニル、アダマンチル、ノルボルネル等が挙げられる。また、上記シクロアルキルにアールが縮環して、二環性化合物を形成した場合も、「シ

50

クロアルキル」に含まれる。その具体例としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフテル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン等が挙げられる。また、本発明におけるシクロアルキルは、1個のオキソ体を含み得る。その具体例としては、4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル等が挙げられる。

【0058】

「アルコキシ」としては、例えば直鎖又は分枝鎖のアルコキシが挙げられる。「C₁₋₆アルコキシ」とは、直鎖又は分枝鎖の炭素原子数が1~6のアルコキシを意味する。その具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-エチルブトキシ等が挙げられる。

10

【0059】

「アルカノイルアミノ」としては、例えば直鎖又は分枝鎖のアルカノイルアミノが挙げられる。「C₁₋₆アルカノイルアミノ」とは、水素原子、又は直鎖若しくは分枝鎖の炭化水素が結合しているカルボニル(総炭素数1~6)が結合しているアミノ基を意味する。具体的には例えばホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等が挙げられる。

【0060】

「アルコキカルボニル」としては、例えば直鎖又は分枝鎖のアルコキカルボニルが挙げられる。「C₁₋₆アルコキカルボニル」とは、直鎖又は分枝鎖の炭化水素が結合している炭素数1~6のアルコキシにカルボニルが結合している基を意味する。具体的には例えばメトキカルボニル、エトキカルボニル、ブトキカルボニル、ヘキサオキカルボニル等が挙げられる。

20

【0061】

「アリール」としては、具体的にはフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチル等が挙げられる。

【0062】

「ヘテロアリール」としては、1~3個の窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子を含有する単環若しくは2環の5~10員の芳香族複素環基が挙げられる。具体的にはピリジル、ピリダジニル、イソチアゾリル、ピロリル、フリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、イミダゾリジニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル等の1~3個の窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子を含有する単環の5~7員環の芳香族複素環、インドリル、インダゾリル、クロメニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル又はベンズイミダゾリル等の1~3個の窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子を含有する2環の9~10員環の芳香族複素環が挙げられる。好ましいヘテロアリールとしては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、キノリル、イソキノリルが挙げられる。

30

40

【0063】

「飽和脂肪族ヘテロ環」としては、例えば1~3個の窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子を含有する単環の5~8員の飽和脂肪族ヘテロ環、7~9員のビシクロ飽和脂肪族ヘテロ環及び単環飽和脂肪族ヘテロ環にアリール又はヘテロアリールが縮環した二環性ヘテロ環が挙げられる。

単環の5~8員の飽和脂肪族ヘテロ環の具体例としては、例えばテトラヒドロフラン、ピロリジン、ピラゾリジン、チアゾリジン又はオキサゾリジン等の1~3個の窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子を含有する単環の5員の飽和ヘテロ環、ペペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、テトラヒドロピラン又はジオキササン等の1~3個の窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子を含有する単環の6員の飽和ヘテロ環、アゼパン

50

又はオキセパン等の 1 ~ 3 個の窒素原子、酸素原子及び / 又は硫黄原子を含有する単環の 7 員の飽和ヘテロ環等が挙げられる。

7 ~ 9 員のピシクロ飽和脂肪族ヘテロ環の具体例としては、例えば 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、3 - アザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナン又は 8 - オキサピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン等の 1 ~ 3 個の窒素原子、酸素原子及び / 又は硫黄原子を含有する 7 ~ 9 員のピシクロ飽和ヘテロ環が挙げられる。

また、単環飽和脂肪族ヘテロ環にアリアル又はヘテロアリアルが縮環した二環性ヘテロ環の具体例としては、例えば 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、インドリン、クロマン、2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン、2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 ベンズアゼピン、2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズオキセピン、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノキサリン等が挙げられる。

好ましい飽和脂肪族ヘテロ環としては、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、オキセパン、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、クロマン、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾフラン、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノキサリン等が挙げられる。

【 0 0 6 4 】

「 C_{3-8} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル」とは、 C_{1-6} アルキルの 1 個の水素原子が C_{3-8} シクロアルキルで置き換わった基を意味する。その具体例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、1 - シクロプロピルエチル、2 - シクロプロピルエチル、1 - シクロプロピルプロピル、2 - シクロプロピルプロピル、1 - シクロブチルエチル、2 - シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。

【 0 0 6 5 】

前記、「 C_{3-8} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル」と同様に、「アリアル - C_{1-6} アルキル」又は「ヘテロアリアル - C_{1-6} アルキル」は、 C_{1-6} アルキルの 1 個の水素原子が上記アリアル又はヘテロアリアルで置き換わった基を意味する。また、「 $-S(O)_n - C_{1-6}$ アルキル」、「 $-SO_2NH - C_{1-6}$ アルキル」又は「 $-NH SO_2 - C_{1-6}$ アルキル」は、 C_{1-6} アルキルが各スペーサーを介して結合している各基を意味する。

【 0 0 6 6 】

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。

【 0 0 6 7 】

式 (I) で表される本発明の化合物における $X^1 \sim X^4$ 、 $R^1 \sim R^{13}$ 及び n の好ましい基は、以下のとおりである。

【 0 0 6 8 】

X^1 としては、 CR^7 又は窒素原子が挙げられるが、好ましくは、 CR^7 である。 X^2 としては、 CH 又は窒素原子が挙げられるが、好ましくは、窒素原子である。

【 0 0 6 9 】

X^3 及び X^4 が互いに結合している場合、 $-X^3 \text{---} X^4 -$ として、 $-CONR^8 -$ 、 $-CSNR^8 -$ 、 $-C(R^9) = N -$ 又は $-CH = CH -$ が挙げられるが、好ましくは、 $-CONR^8 -$ 、 $-CSNR^8 -$ 又は $-C(R^9) = N -$ である。さらに好ましくは、 $-CONR^8 -$ 又は $-CSNR^8 -$ であり、特に好ましくは、 $-CONR^8 -$ である。 X^3 及び X^4 が互いに結合せずに、 X^3 は水素原子を表す場合、 X^4 としては、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CO$

10

20

30

40

50

$\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 又は $-\text{NHCO}-\text{R}^{13}$ が挙げられるが、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、カルボキシル又は $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ である。さらに好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル又はカルボキシルであり、特に好ましくは、水素原子、メチル又はカルボキシルである。

【0070】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 としては、各々水素原子、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル、フッ素原子で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、飽和脂肪族ヘテロ環、ニトロ又はシアノが挙げられるが、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子又はシアノが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子である。

【0071】

R^5 としては、水素原子又は $-\text{NHR}^{10}$ が挙げられ、 R^6 としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル又は $\text{R}^{10'}$ が挙げられるが、 R^6 が $\text{R}^{10'}$ のときは、 R^5 は水素原子が好ましく、 R^5 が $-\text{NHR}^{10}$ のときは、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキルが好ましい。 R^5 が $-\text{NHR}^{10}$ のとき、 R^6 のより好ましい基は水素原子、メチル又はエチルであり、さらに好ましい基は水素原子である。

【0072】

R^7 としては、各々水素原子、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル、フッ素原子で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、飽和脂肪族ヘテロ環、ニトロ又はシアノが挙げられるが、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル又はシアノが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン原子又はシアノが挙げられ、特に好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子又はシアノである。

【0073】

R^8 としては、水素原子；フッ素原子、水酸基、シアノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、飽和脂肪族ヘテロ環、 $-\text{NR}^{11}$ -飽和脂肪族ヘテロ環、 $-\text{O}$ -飽和脂肪族ヘテロ環、 $-\text{CO}$ -飽和脂肪族ヘテロ環、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、アリール、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル及び C_{3-8} シクロアルキルからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（ここにおいて、該ヘテロアリール及び該飽和脂肪族ヘテロ環を含む基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、フッ素で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、カルボキシル及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよく、該アリールは、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、フッ素で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、カルボキシル、シアノ及び飽和脂肪族ヘテロ環からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されてもよい）；又は C_{1-6} アルキルで置換されてもよい飽和脂肪族ヘテロ環が挙げられる。好ましくは、水素原子；フッ素原子、水酸基、シアノ、アルコキシカルボニル、カルボキシル、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、飽和脂肪族ヘテロ環、 $-\text{CO}$ -飽和脂肪族ヘテロ環及び C_{3-8} シクロアルキルからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。さらに好ましくは、水素原子；水酸基、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 及び飽和脂肪族ヘテロ環からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。特に好ましくは、水素原子；水酸基、 C_{1-6} アルコキシ及び $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいメチル又はエチルである。

【0074】

R^9 としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル又は $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ が挙げられるが、好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{C}_{1-6}$

10

20

30

40

50

-₆アルキル又は -NR¹¹R¹²である。さらに好ましくは、水素原子、C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル又は-NHR¹¹であり、特に好ましくは、水素原子、メチル又はエチルである。

【0075】

R¹⁰及びR^{10'}としては、各々C₃₋₁₀シクロアルキル、飽和脂肪族ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₆アルキル、アリール-C₁₋₆アルキル又はヘテロアリール-C₁₋₆アルキルが挙げられる。好ましくは、C₃₋₈シクロアルキル、飽和脂肪族ヘテロ環、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₆アルキル、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル又はアリール-C₁₋₆アルキルが挙げられ、より好ましくは、C₃₋₈シクロアルキル、飽和脂肪族ヘテロ環、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル又はアリール-C₁₋₆アルキルが挙げられ、さらに好ましくは、C₃₋₈シクロアルキル、飽和脂肪族ヘテロ環又はアリール-C₁₋₆アルキルが挙げられる。特に好ましくは、C₃₋₈シクロアルキル又はアリール-C₁₋₆アルキルが挙げられる。

10

【0076】

R¹⁰及びR^{10'}の各基の置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシル、-S(O)_n-C₁₋₆アルキル、-CO-R¹³又は-CONR¹¹R¹²が挙げられる。好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル又は-CONR¹¹R¹²が挙げられ、より好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルコキシが挙げられる。さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、塩素原子、メチル、エチル又はメトキシが挙げられる。

20

【0077】

R¹¹としては、水素原子又はC₁₋₆アルキルが挙げられ、好ましくは、水素原子、メチル又はエチルである。

【0078】

R¹²及びR¹³としては、水素原子又はC₁₋₆アルキルが挙げられ、好ましくは、水素原子、メチル又はエチルである。

【0079】

nとしては、0、1又は2が挙げられ、好ましくは、0又は2が挙げられ、特に好ましくは、0が挙げられる。

30

【0080】

式(I)の化合物におけるX¹~X⁴、R¹~R¹³及びnの好ましい具体例としては、以下のものが例示される。X¹としては、CR⁷が好ましい；X³及びX⁴としては、互いに結合し、-X³---X⁴-が-CONR⁸-若しくは-CSNR⁸-の構造、又は互いに結合せず、X³が水素、X⁴が水素、メチル若しくはカルボキシルの構造が好ましい；R¹、R²、R³及びR⁴としては、水素原子が好ましい；R⁵としては、水素原子が好ましい；R⁶としては、R^{10'}が好ましい；R⁷としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子又はシアノが好ましい；R⁸としては、水素原子；又は水酸基、C₁₋₆アルコキシ及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいメチル若しくはエチルが好ましい；R⁹としては、水素原子、メチル又はエチルが好ましい；R¹⁰及びR^{10'}としては、C₃₋₈シクロアルキル又はアリール-C₁₋₆アルキルが好ましく、R¹⁰及びR^{10'}の各基の置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル、エチル又はメトキシが好ましい；R¹¹としては、水素原子、メチル又はエチルが好ましい；R¹²及びR¹³としては、水素原子、メチル又はエチルが好ましい。これらの例示の一つ又は任意の複数の組み合わせで限定された前記の各化合物群も好ましい式(I)の化合物の一つの態様になる。

40

【0081】

式(I)で表される化合物の製薬学的に許容される塩とは、塩を形成し得るに十分な塩基性度または酸性度を有する場合の式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩を意味し

50

、例えば無機酸又は有機酸との酸付加塩が挙げられる。無機酸との塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩又はリン酸塩等が挙げられる。有機酸との塩としては、例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩又はベンゼンスルホン酸塩等が挙げられる。また、式(Ⅰ)で表される化合物にカルボキシル基等の酸性官能基が存在する場合は、塩基との塩とすることもできる。塩基との塩としては、例えばアルギニン、リジン又はトリエチルアンモニウム等の有機塩基との塩、アルカリ金属(ナトリウム又はカリウム等)又はアルカリ土類金属(カルシウム又はバリウム等)等の無機塩基との塩、又はアンモニウム塩等が挙げられる。式(Ⅰ)で表される化合物、又はその製薬学的に許容される塩は、それらの水和物等の溶媒和物の形態をとってもよい。

10

【0082】

なお、本明細書において記載の簡略化のために、次に挙げる略号を用いることもある。
 p - : para -、t - : tert -、s - : sec -、THF : テトラヒドロフラン、
 DMF : N,N - ジメチルホルムアミド、DME : エチレングリコールジメチルエーテル、
 DMSO : ジメチルスルホキシド、 $CDCl_3$: 重クロロホルム、 $DMSO-d_6$: 重ジメチルスルホキシド、OMs : メタンスルホニルオキシ、OTs : トルエンスルホニルオキシ、OTf : トリフルオロメタンスルホニルオキシ

【0083】

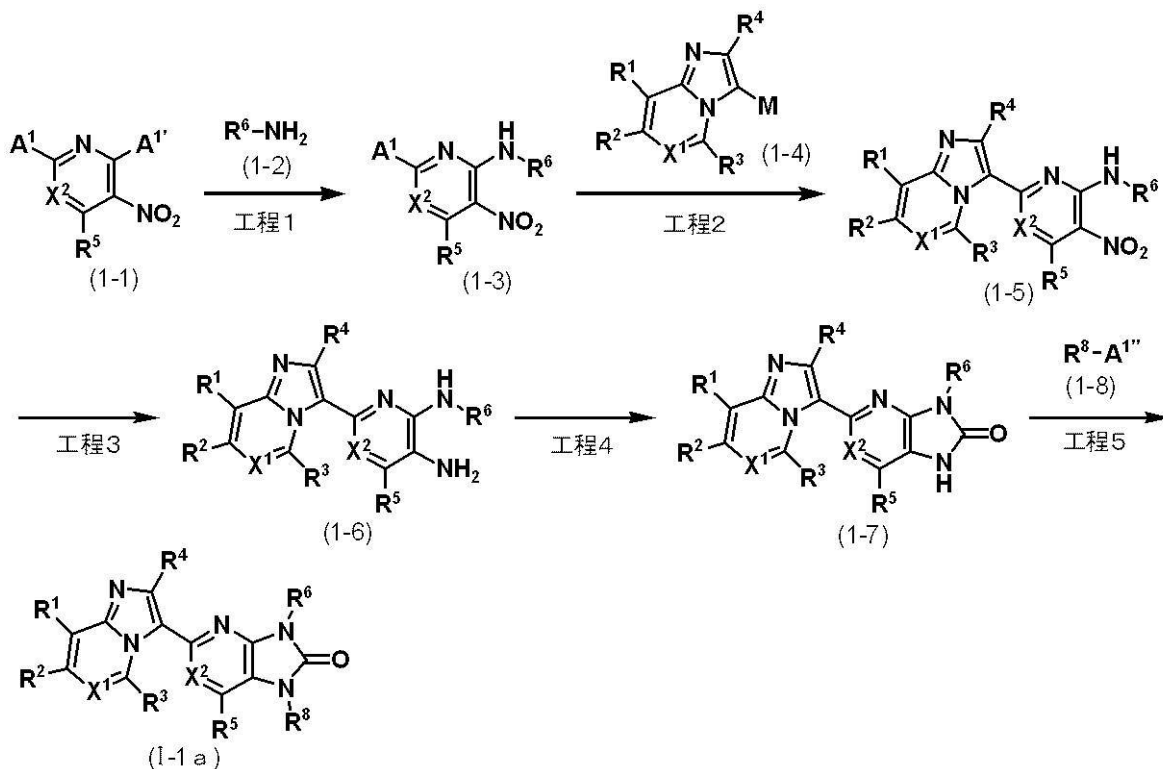
[製造法1]

20

式(Ⅰ)中、 X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-CONR^8-$ である化合物[下記式(Ⅰ-1a)の化合物]は、例えば下記の方法に従って製造することができる。

【0084】

[化9]



30

40

【0085】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 X^1 及び X^2 は項1と同義であり、 A^1 、 $A^{1'}$ 及び $A^{1''}$ は、各々独立してフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、OMs、OTs又はOTfであり、Mは、スズ、ホウ素又は亜鉛のクロスカップリング反応で用いられる金属である。)

【0086】

50

[工程 1]

塩基の存在あるいは非存在下、化合物(1-1)と化合物(1-2)とを反応させることで、化合物(1-3)が製造される。化合物(1-2)の使用量としては、化合物(1-1)に対して、通常1当量～過剰量の範囲から選択される。溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキサン等)、非プロトン性極性溶媒(DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、水、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ金属(炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ金属(水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、水酸化アルカリ金属(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)、有機塩基(N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン等)が挙げられ、好ましくは、炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンが挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-1)に対して通常1～5当量の範囲から選択される。反応温度としては、通常-78～150の範囲から選択でき、好ましくは-78～50の範囲で行われる。

10

【0087】

[工程 2]

化合物(1-3)と化合物(1-4)とを反応させることで、化合物(1-5)が製造される。反応は、塩基の存在下あるいは非存在下、触媒量の遷移金属と配位子を用いた通常のカップリング反応条件に従って実施することができる。例えば、Mがホウ素である場合は通常のスズキカップリングの条件、Mがスズの場合は通常のスチルレカップリングの条件、Mが亜鉛の場合は通常のカップリングの条件が挙げられる(Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Negishi, A Wiley-Interscience Publication(2002)、Angew. Chem. Int. Ed., 44, 4442, (2005))。具体的には、遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒(酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド等)、ニッケル触媒([1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ジクロロニッケル等)が挙げられ、必要に応じ配位子を用いてもよい。配位子としては、例えば、ホスフィン配位子(トリフェニルホスフィン、トリ(t-ブチル)ホスフィン、トリフルルホスフィン等)、カルベン配位子(1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン等)が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ金属(炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ金属(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等)、有機塩基(N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン等)が挙げられる。さらに、例えばフッ化アルカリ金属(フッ化セシウム等)等の添加剤を用いてもよい。溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキサン等)、非プロトン性溶媒(トルエン等)、非プロトン性極性溶媒(DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、水、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度としては、通常0～200の範囲から選択することができ、好ましくは50～150の範囲で行われる。必要に応じマイクロ波を利用してよい。

20

30

40

【0088】

[工程 3]

50

化合物(1-6)は、化合物(1-5)のニトロ基を還元することで製造される。還元法として、水素源(水素ガス、ギ酸アンモニウム等)と触媒(パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金等)を用いた接触還元法、鉄/酢酸、三塩化チタン水溶液、塩化スズ(II)、ヒドロサルファイトナトリウムを用いる方法等が挙げられる。溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒(THF等)、非プロトン性極性溶媒(アセトニトリル、酢酸エチル等)、酸(酢酸等)、水、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度としては、通常0~150の範囲から選択することができる。

【0089】

[工程4]

化合物(1-7)は、塩基の存在下あるいは非存在下、不活性溶媒中、化合物(1-6)をカルボニル化反応させることにより製造される。カルボニル化試薬としては、例えば、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、ホスゲン等が用いられる。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキササン等)、非プロトン性極性溶媒(DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、ケトン類(アセトン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば、有機塩基(N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン等)が挙げられる。反応温度としては、通常-78~150の範囲から選択することができ、好ましくは0~100の範囲で行われる。

10

20

【0090】

[工程5]

化合物(I-1a)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(1-7)と化合物(1-8)を反応させることにより製造される。化合物(1-8)の使用量としては、化合物(1-7)に対して、通常1当量~過剰量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキササン等)、非プロトン性極性溶媒(DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、ケトン類(アセトン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。

30

塩基としては、例えば炭酸アルカリ金属(炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ金属(水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、水酸化アルカリ金属(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等)、有機塩基(N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン等)が挙げられ、好ましくは、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミンが挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1-7)に対して通常1~5当量の範囲から選択される。反応温度としては、通常-78~150の範囲から選択することができ、好ましくは0~100の範囲で行われる。

40

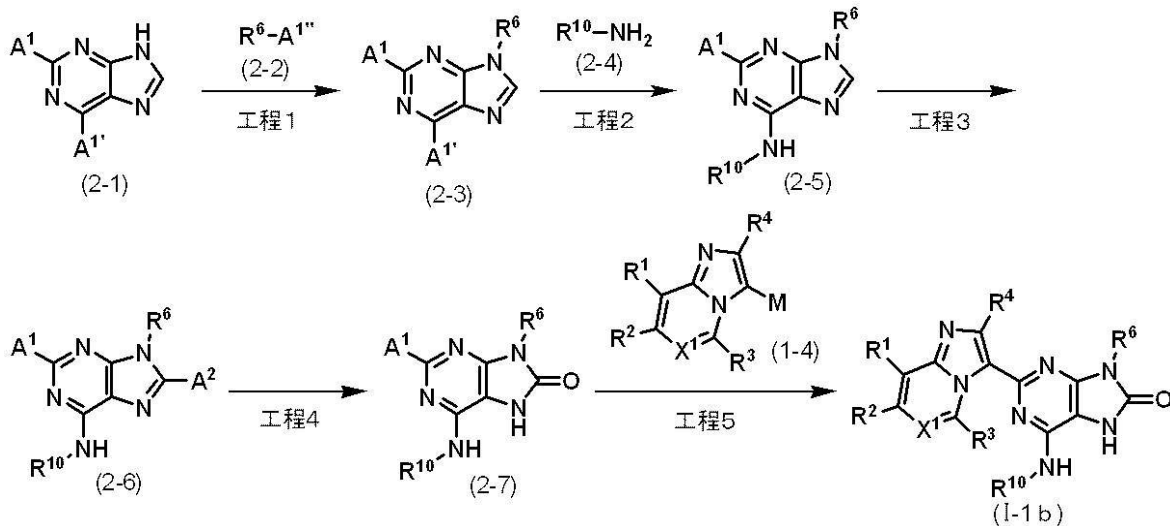
【0091】

[製造法2]

式(I)中、 X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-CONR^8-$ であり、 R^5 が $-NHR^{10}$ であり、 X^2 が窒素原子である化合物[下記式(I-1b)の化合物]は、例えば下記の方法に従って製造することができる。

【0092】

【化10】



10

【0093】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{10} 及び X^1 は項1と同義であり、 A^1 、 $A^{1'}$ 、 $A^{1''}$ 及び M は製造法1と同義であり、 A^2 は、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。)

【0094】

20

[工程1]

化合物(2-3)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(2-1)と化合物(2-2)を反応させることにより製造される。化合物(2-2)の使用量としては、化合物(2-1)に対して、通常1当量~過剰量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキサン等)、非プロトン性極性溶媒(DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、ケトン類(アセトン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ金属(炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ金属(水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、水酸化アルカリ金属(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等)、有機塩基(N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン等)が挙げられ、好ましくは、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミンが挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(2-1)に対して通常1~5当量の範囲から選択される。反応温度としては、通常-78~150の範囲から選択することができ、好ましくは0~100の範囲で行われる。位置異性体も生成するが、通常は所望の化合物(2-3)が主生成物として得られる。

30

40

【0095】

[工程2]

塩基の存在あるいは非存在下、化合物(2-3)と化合物(2-4)とを反応させることで、化合物(2-5)が製造される。化合物(2-4)の使用量としては、化合物(2-3)に対して、通常1当量~過剰量の範囲から選択される。溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキサン等)、非プロトン性極性溶媒(DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、水、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ金属(炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ金属(水素化ナト

50

リウム、水素化カリウム等)、水酸化アルカリ金属(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)、有機塩基(N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン等)が挙げられ、好ましくは、炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンが挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(2-3)に対して通常1当量~過剰量の範囲から選択される。反応温度としては、通常0~200の範囲から選択でき、好ましくは50~150の範囲で行われる。必要に応じ、マイクロ波の利用、あるいは密封条件で行ってもよい。

【0096】

[工程3]

化合物(2-5)に塩基の存在下、ハロゲン化剤と反応させることにより、化合物(2-6)が製造される。溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキサン等)、塩素系溶媒(クロロホルム、塩化メチレン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば有機リチウム(ブチルリチウム、メチルリチウム等)、酢酸アルカリ金属(酢酸ナトリウム等)、アルカリ金属アミド(リチウムジイソプロピルアミド、リチウムアミド等)が挙げられ、塩基の使用量としては、化合物(2-5)に対して通常1~20当量の範囲から選択される。ハロゲン化剤としては、例えば、臭素、ヨウ素、N-クロロスクシンイミド、N-プロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等が挙げられる。反応温度としては、通常-78~150の範囲から選択され、好ましくは-78~50の範囲で行われる。

【0097】

[工程4]

酸又は塩基存在下、化合物(2-6)を加水分解することにより、化合物(2-7)が製造される。酸としては、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸が挙げられ、塩基としては、例えば、水酸化アルカリ金属(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)が挙げられる。溶媒としては、例えば、水、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、1-ブタノール等)、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキサン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度としては、通常0~200の範囲から選択され、好ましくは50~150の範囲で行われる。

【0098】

[工程5]

製造法1記載の工程2と同様の方法によって、化合物(2-7)と化合物(1-4)から、化合物(I-1b)は製造される。

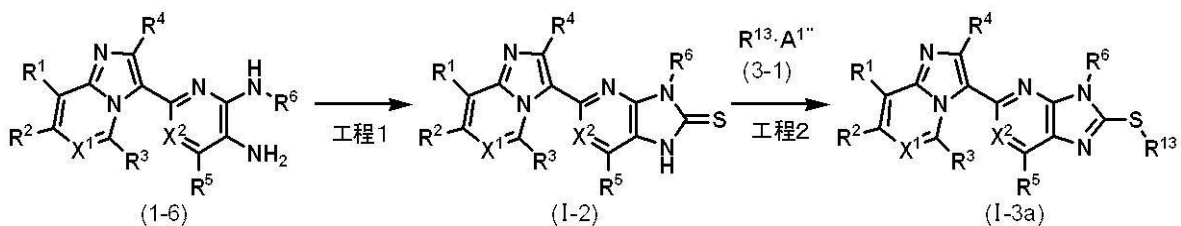
【0099】

[製造法3]

式(I)中、 X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-CSNH-$ である化合物[下記式(I-2)の化合物]及び $-C(R^9)=N-$ であり、 R^9 が $-S-C_{1-6}$ アルキルである化合物[下記式(I-3a)の化合物]は、例えば下記の方法に従って製造することができる。

【0100】

【化11】



【0101】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X^1 及び X^2 は項1と同義であり、 $A^{1''}$ は製造

10

20

30

40

50

法 1 と同義であり、 R^{13} は、 C_{1-6} アルキルである。)

【0102】

[工程 1]

製造法 1 で製造される化合物 (1-6) に対して、製造法 1 記載の工程 4 と同様の方法でチオカルボニル化試薬を反応させることによって、化合物 (I-2) が製造される。チオカルボニル化試薬としては、例えば、1, 1-チオカルボニルジイミダゾール、チオホスゲン等が挙げられる。

【0103】

[工程 2]

化合物 (I-3a) は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物 (I-2) と化合物 (3-1) を反応させることにより製造される。化合物 (3-1) の使用量としては、化合物 (I-2) に対して、通常 1 当量 ~ 過剰量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒 (THF、ジエチルエーテル、DME、1, 4-ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム等)、非プロトン性極性溶媒 (DMF、N, N-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、ケトン類 (アセトン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ金属 (炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ金属 (水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、水酸化アルカリ金属 (水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)、アルカリ金属アルコキシド (ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド等)、有機塩基 (N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン、ピリジン等) が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (I-2) に対して通常 1 ~ 5 当量の範囲から選択される。反応温度としては、通常 -78 ~ 100 の範囲から選択され、好ましくは 0 ~ 100 の範囲で行われる。

10

20

【0104】

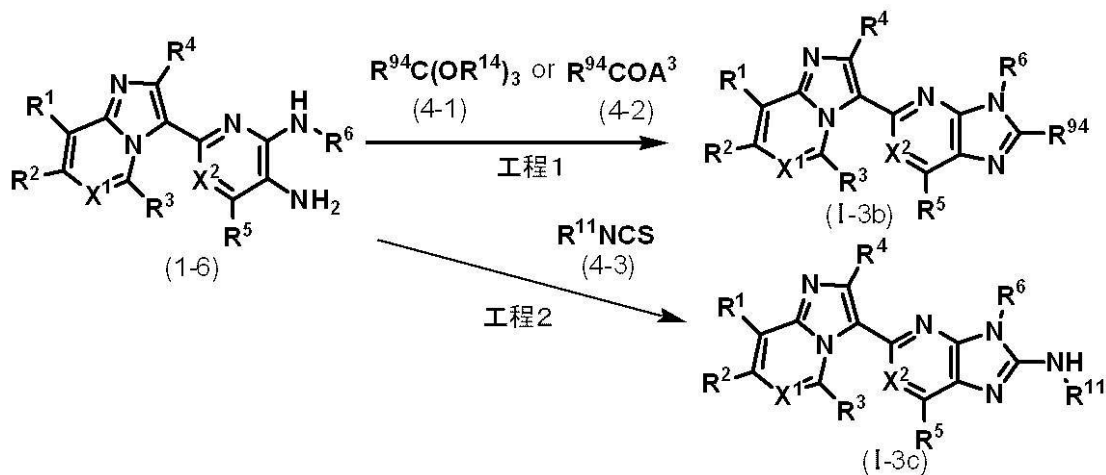
[製造法 4]

式 (I) 中、 X^3 及び X^4 が、互いに結合した基: $-C(R^9)=N-$ である化合物 [下記式 (I-3b) 及び (I-3c) の化合物] は、例えば下記の方法に従って製造することができる。

30

【0105】

[化 12]



40

【0106】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 X^1 及び X^2 は、項 1 と同義であり、 R^{14} は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^{94} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリール又はヘテロアリールであり、 A^3 は、塩素原子、水酸基又は NH_2 である。)

50

【 0 1 0 7 】

[工程 1]

製造法 1 で製造される化合物 (1 - 6) を塩基あるいは酸の存在下あるいは非存在下、オルトカルボン酸トリアルキル (4 - 1) 又は酸クロリド (4 - 2) 等と反応させることで、化合物 (I - 3 b) を製造することができる。化合物 (4 - 1) 及び化合物 (4 - 2) の使用量としては、化合物 (1 - 6) に対して、通常 1 当量 ~ 過剰量の範囲から選択される。塩基としては、例えば有機塩基 (N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン, 1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 5 - エン、1, 4 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン、ピリジン等) が挙げられ、酸としては、例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸、又は酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒 (THF、ジエチルエーテル、DME、1, 4 - ジオキサン等)、非プロトン性溶媒 (トルエン等)、ハロゲン系溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム等)、非プロトン性極性溶媒 (DMF、N, N - ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、ケトン類 (アセトン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられるが、無溶媒で反応を行ってもよい。反応温度としては、通常 - 78 ~ 200 の範囲から選択され、好ましくは 0 ~ 200 の範囲で行われる。必要に応じ、マイクロ波を利用してもよい。

10

【 0 1 0 8 】

[工程 2]

化合物 (1 - 6) に対して、化合物 (4 - 3) を反応させることで、化合物 (I - 3 c) を製造することができる。化合物 (4 - 3) の使用量としては、化合物 (1 - 6) に対して、通常 1 当量 ~ 過剰量の範囲から選択される。溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒 (THF、ジエチルエーテル、DME、1, 4 - ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム等)、非プロトン性極性溶媒 (DMF、N, N - ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、ケトン類 (アセトン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられ、必要に応じ、縮合剤 (ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - エチル - 3 - (ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等のカルボジイミド、BOP 等のホスホニウム塩、HBTU 等のグアニジウム塩等)、添加剤 (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール等)、塩基 (N - メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン, 1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 5 - エン、1, 4 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン、ピリジン等) を用いてもよい。反応温度としては、通常 - 78 ~ 200 の範囲から選択され、好ましくは 0 ~ 200 の範囲で行われる。必要に応じ、マイクロ波を利用してもよい。

20

30

【 0 1 0 9 】

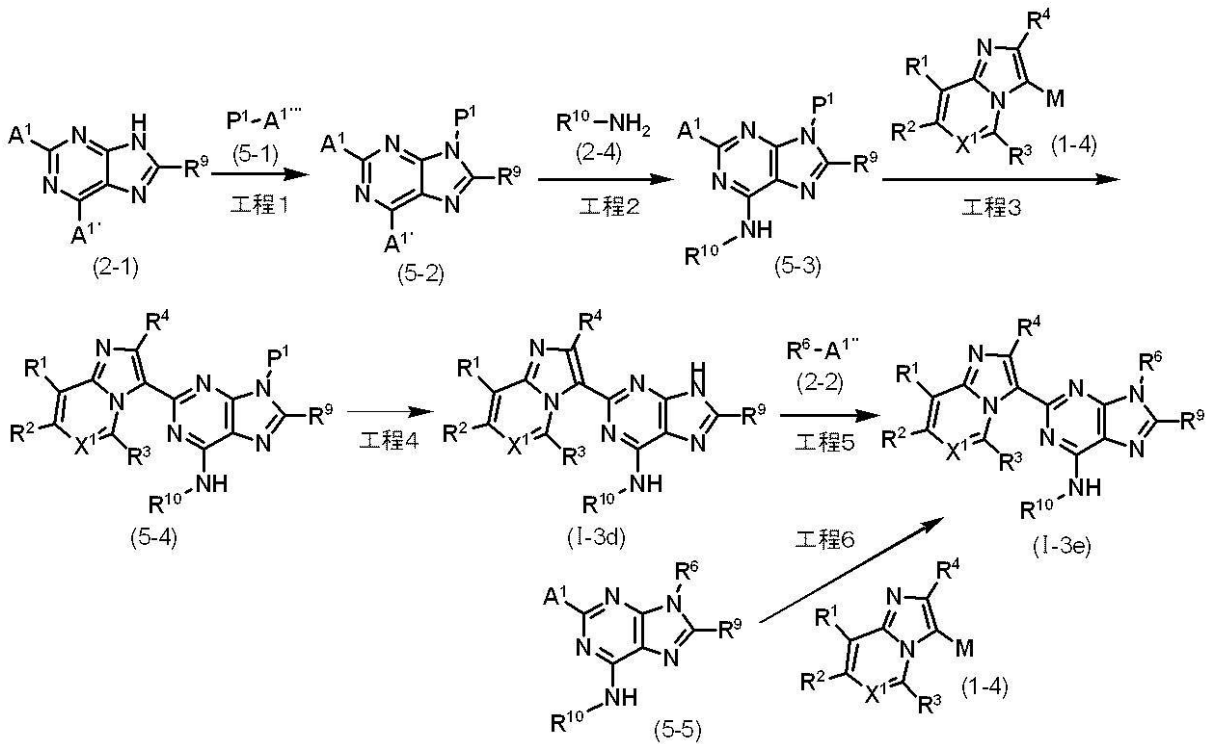
[製造法 5]

式 (I) 中、 X^3 及び X^4 が、互いに結合した基 : $-C(R^9)=N-$ であり、 R^5 が NH R^{10} であり、 X^2 が窒素原子である化合物 [下記式 (I - 3 d) 及び (I - 3 e) の化合物] は、例えば下記の方法に従って製造することができる。

40

【 0 1 1 0 】

【化 1 3】



10

20

【0111】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 及び X^1 は項1と同義であり、 A^1 、 $A^{1'}$ 、 $A^{1''}$ 及び M は製造法1と同義であり、 $A^{1'''}$ は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、OMs、OTs又はOTfであり、 P^1 は、例えば2-テトラヒドロピラニル基などの保護基である。)

[工程1]

製造法2記載の工程1と同様の方法によって、化合物(5-1)と化合物(2-1)から、化合物(5-2)が製造される。

[工程2]

製造法2記載の工程2と同様の方法によって、化合物(5-2)と化合物(2-4)から、化合物(5-3)が製造される。

[工程3]

製造法1記載の工程2と同様の方法によって、化合物(5-3)と化合物(1-4)から、化合物(5-4)が製造される。

[工程4]

例えば、文献(Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.))に示されている一般的な脱保護条件を用いることにより、化合物(5-4)から、化合物(I-3d)が製造される。

[工程5]

製造法2記載の工程1と同様の方法によって、化合物(I-3d)と化合物(2-2)から、化合物(I-3e)が製造される。

[工程6]

化合物(I-3e)は、製造法1記載の工程2と同様の方法によって、化合物(1-4)と製造法2の工程1及び工程2と同様の方法によって製造される化合物(5-5)とから製造することもできる。

【0112】

[製造法6]

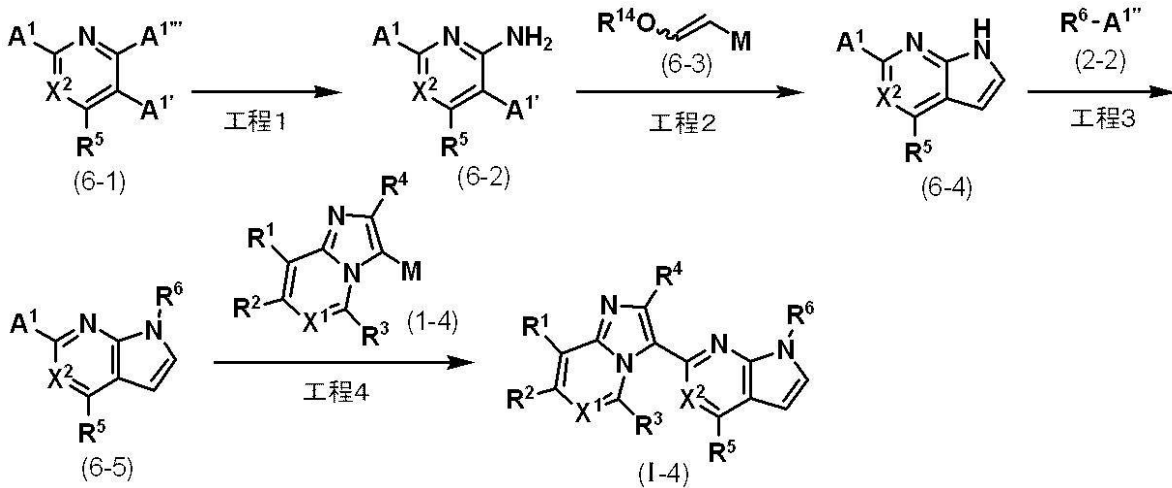
式(I)中、 X^3 及び X^4 が、互いに結合した基： $-CH=CH-$ である化合物[下記式(I-4)の化合物]は、例えば下記の方法に従って製造することができる。

30

40

50

【化14】



10

【0113】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X^1 及び X^2 は項1と同義であり、 A^1 、 $A^{1'}$ 、 $A^{1''}$ 、 $A^{1'''}$ 及びMは製造法5と同義であり、 R^{14} は製造法4と同義である。)

【0114】

[工程1]

化合物(6-1)を、アンモニアと反応させることにより、化合物(6-2)は製造される。溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキサン等)、非プロトン性極性溶媒(DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、水、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール等)、ケトン類(アセトン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度としては、通常-78~150の範囲から選択され、好ましくは0~50の範囲で行われる。

20

【0115】

[工程2]

化合物(6-2)と化合物(6-3)から製造法1記載の工程2と同様の方法でカップリング体を得、引き続いて加熱することにより、化合物(6-4)は製造される。溶媒としては、例えば、酸性溶媒(酢酸等)、非プロトン性溶媒(トルエン等)、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキサン等)、非プロトン性極性溶媒(DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、水、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール等)、ケトン類(アセトン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度としては、通常0~200の範囲から選択され、好ましくは50~150の範囲で行われる。

30

【0116】

[工程3]

製造法2記載の工程1と同様の方法によって、化合物(6-4)と化合物(2-2)から、化合物(6-5)は製造される。

[工程4]

製造法1記載の工程2と同様の方法によって、化合物(6-5)と化合物(1-4)から、化合物(I-4)は製造される。

40

【0117】

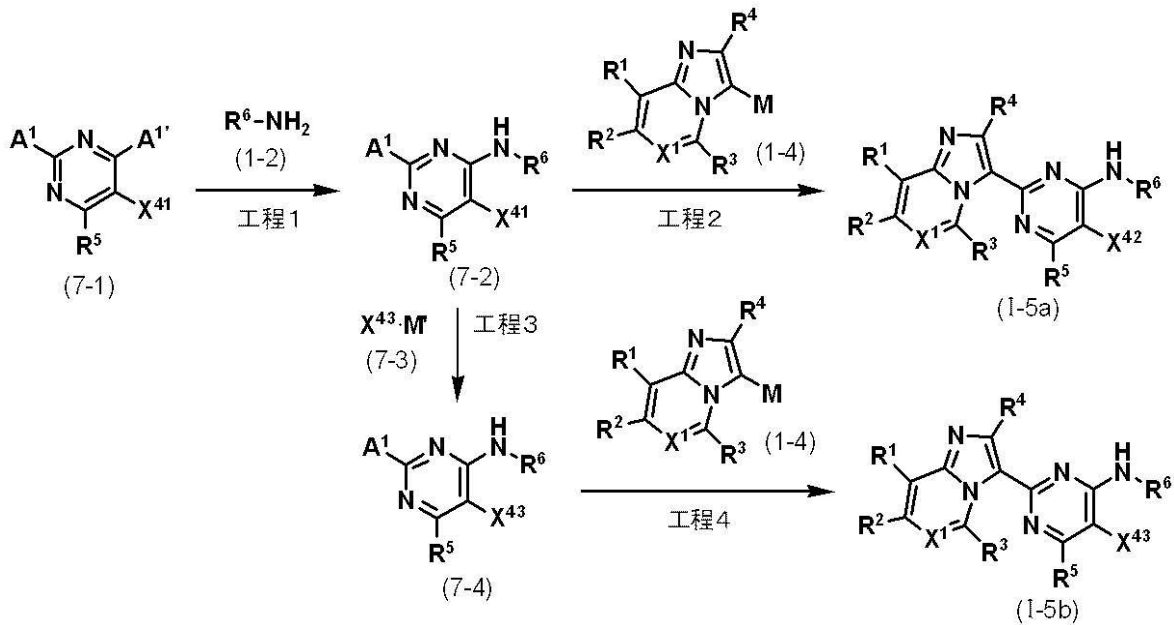
[製造法7]

式(I)中、 X^3 が水素原子であり、 X^4 が水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル又は $-CONR^{11}R^{12}$ であり、 X^2 が窒素原子である化合物[下記式(I-5a)の化合物]、及び、式(I)中、 X^3 が水素原子であり、 X^4 が C_{1-6} アルキルであり、 X^2 が窒素原子である化合物[下記式(I-5b)の化合物]は、例えば下記の方法に従って製造することができる。

【0118】

50

【化 1 5】



10

【 0 1 1 9】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び X^1 は項1と同義であり、 A^1 、 $A^{1'}$ 及び M は製造法1と同義であり、 X^{41} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 $-CONR^{11}R^{12}$ 又は脱離基(OMs、OTs、OTf等)であり、 X^{42} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル又は $-CONR^{11}R^{12}$ であり、 X^{43} は、 C_{1-6} アルキルであり、 M' は、スズ、ホウ素又は亜鉛のクロスカップリング反応で用いられる金属である。)

20

【 0 1 2 0】

[工程 1]

製造法1記載の工程1と同様の方法によって、化合物(7-1)と化合物(1-2)から、化合物(7-2)は製造される。

30

[工程 2]

製造法1記載の工程2と同様の方法によって、 X^{41} が脱離基以外の基である化合物(7-2)と化合物(1-4)から、化合物(1-5a)は製造される。

[工程 3]

化合物(7-4)は、 X^{41} がハロゲン原子又は脱離基である化合物(7-2)に対する化合物(7-3)を用いたアルキル基のカップリング反応により製造される。製造方法は、製造法1記載の工程2と同様の方法が用いられる。

[工程 4]

製造法1記載の工程2と同様の方法によって、化合物(7-4)と化合物(1-4)から、化合物(1-5b)は製造される。

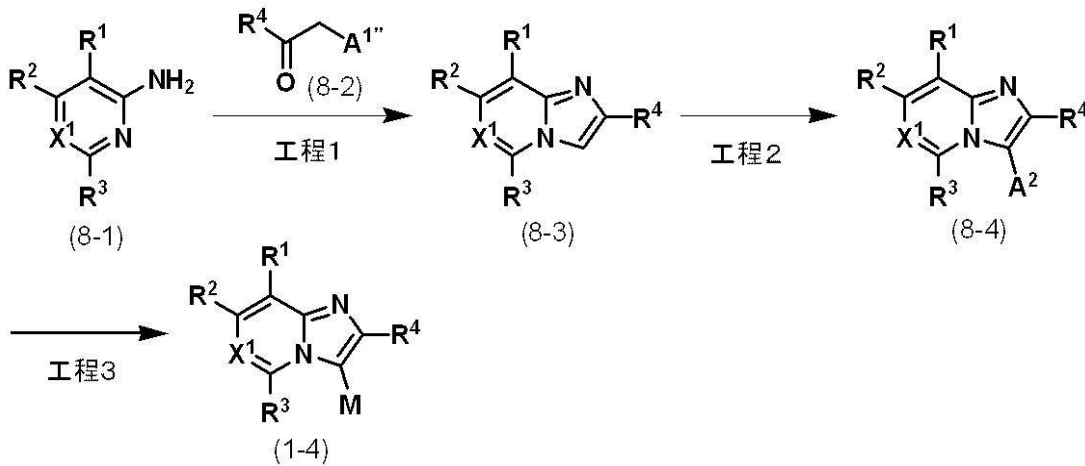
40

【 0 1 2 1】

製造法1~7で用いられるイミダゾピリジン環を含む原料化合物(1-4)は、例えば下記の方法に従って製造することができる。

【 0 1 2 2】

【化16】



10

【0123】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び X^1 は項1と同義であり、 M 及び $A^{1''}$ は製造法1と同義であり、 A^2 は製造法2と同義である。)

【0124】

[工程1]

化合物(8-3)は、公知化合物であるか、又は公知の方法により得られる化合物である(8-1)と化合物(8-2)を、塩基の存在下あるいは非存在下、反応させることで製造される。化合物(8-2)の使用量としては、化合物(8-1)に対して、通常1当量~過剰量用いられる。溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒(エタノール、メタノール等)、水、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキサン等)、非プロトン性極性溶媒(DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基を使用する場合、例えば炭酸アルカリ金属(炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、有機塩基(N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン等)が用いられる。反応温度としては、通常0~200の範囲から選択され、好ましくは50~150の範囲で行われる。

20

30

【0125】

[工程2]

化合物(8-3)とハロゲン化剤とを反応させることで、化合物(8-4)が得られる。ハロゲン化剤としては、塩素、臭素、ヨウ素、N-クロロスクシンイミド、N-プロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等が挙げられる。ハロゲン化剤の使用量としては、化合物(8-3)に対して、通常1当量~過剰量の範囲から選択される。溶媒としては、例えば、塩素系溶媒(クロロホルム、塩化メチレン等)、エーテル系溶媒(THF、ジエチルエーテル、DME、1,4-ジオキサン等)、非プロトン性極性溶媒(DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等)、ケトン類(アセトン等)、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度としては、通常-78~100の範囲から選択され、好ましくは0~50の範囲で行われる。

40

【0126】

[工程3]

化合物(8-4)に不活性溶媒中、有機金属試薬を反応させ、金属-ハロゲン交換を行った後、第2の金属試薬とトランスメタル化を行うことで、化合物(1-4)は製造される。有機金属試薬としては、例えば、有機マグネシウム試薬(イソプロピルマグネシウムクロリド等)、有機リチウム試薬(ブチルリチウム、メチルリチウム等)が挙げられ、第2

50

の金属試薬としては、例えば、有機スズ試薬（塩化トリブチルスズ等）、ホウ素試薬（ホウ酸トリメチル等）、亜鉛試薬（臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛等）が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒（THF、ジエチルエーテル等）が挙げられる。反応温度としては、通常、 $-100 \sim 100$ の範囲から選択することができ、好ましくは $-78 \sim 50$ の範囲が挙げられる。

また、化合物（8-4）に不活性溶媒中、活性化金属を作用させ、化合物（1-4）を調整することも可能である。活性化金属としては、例えば、活性化亜鉛（Rieke亜鉛等）が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒（THF、ジエチルエーテル等）が挙げられ、反応温度としては、通常、 $-78 \sim 100$ の範囲から選択することができ、好ましくは $0 \sim 100$ の範囲が挙げられる。

さらに別の製造法として、塩基の存在下あるいは非存在下、遷移金属触媒存在下、化合物（8-4）と金属試薬を反応させることで化合物（1-4）を製造することができる。遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒（酢酸パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド等）が挙げられ、必要に応じ配位子を用いてもよい。配位子としては、例えば、ホスフィン配位子（トリフェニルホスフィン、トリ（*t*-ブチル）ホスフィン、トリフリルホスフィン等）、カルベン配位子（1, 3-ビス（2, 6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾール-2-イリデン等）が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ金属（炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等）、水酸化アルカリ金属（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等）、アルカリ金属アルコキシド（ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等）、有機塩基（*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン等）が挙げられる。さらに、例えばフッ化アルカリ金属（フッ化セシウム等）等の添加剤を用いてもよい。金属試薬としては、例えば、スズ試薬（ヘキサブチルジスタナン等）、ホウ素試薬（ビス（ピナコレート）ジボラン等）が挙げられる。溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒（THF、ジエチルエーテル、DME、1, 4-ジオキサン等）、非プロトン性溶媒（トルエン等）、非プロトン性極性溶媒（DMF、*N,N*-ジメチルアセトアミド、DMSO、アセトニトリル等）、水、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール等）、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度としては、通常 $0 \sim 200$ の範囲から選択することができ、好ましくは $50 \sim 150$ の範囲が挙げられる。

【0127】

以上の反応において、必要に応じて各々の化合物の官能基を保護することができる。保護基としては、公知の保護基(Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, A Wiley-Interscience Publication(1999)等)が使用できる。

また、以上の反応において使用した原料や試薬などは、特に断りのない限り、市販の化合物であるか、又は公知の化合物から公知の方法を用いて製造することができる。

【0128】

上記の製造方法に従って製造された化合物（I）は、異性体の混合物として得られることがある。その場合には、実施例化合物又は中間の原料化合物で、例えばクロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法により単離・精製することができる。また、式（I）の化合物がラセミ体である場合は、光学活性カラムを用いたクロマトグラフィーによる光学分割方法、優先晶出法、ジアステレオマー法等の常法に従って、それぞれの光学活性体へと分離・精製することができる。

【0129】

化合物（I）の製薬学的に許容される塩は、水、メタノール、エタノール又はアセトン等の溶媒中で、化合物（I）を塩酸、クエン酸又はメタンスルホン酸等の製薬学的に許容

10

20

30

40

50

される酸と混合することで得ることができる。化合物(I)にカルボン酸などの酸性官能基が存在する場合は、化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、水、メタノール又はエタノール等の溶媒中で、化合物(I)を、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム又は水酸化カリウム等の製薬学的に許容される塩基と混合することで得ることができる。

【0130】

本発明化合物は、JAK阻害作用があるため、用途として、好ましくないサイトカインシグナルに起因する、例えば以下の疾患等に対する治療薬又は予防薬として用いることができる。臓器や組織の移植に伴う拒絶反応；骨髄移植後の対宿主性移植片反応；関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症（強皮症）、多発性筋炎、皮膚筋炎、封入性筋炎、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎等の血管炎症候群、混合性結合組織病、ベーチェット病、シェーグレン症候群、橋本病、パセドウ病、I型糖尿病、アジソン病、多腺性自己免疫症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、多発性硬化症、重症筋無力症、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変症、原発性硬化性胆管炎、悪性貧血、グッドパスチャー症候群、天疱瘡、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、反応性関節炎、乾癬性関節炎等の自己免疫疾患やリウマチ性疾患；アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎（湿疹）、アレルギー性鼻炎（花粉症）、アレルギー性蕁麻疹、血管性浮腫、食物アレルギー、アナフィラキシー、アレルギー性接触皮膚炎、細胞媒介過敏症、過敏性肺炎等のアレルギー性疾患や炎症性疾患；エプスタインバーウイルス（EBV）、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV1、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）、などのウイルス性疾患；白血病、リンパ腫、前立腺癌、多発性骨髄種、肝細胞癌、腎臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、神経膠芽腫等の癌疾患が挙げられる。

10

20

【0131】

本発明化合物は、経口又は非経口（筋肉内、静脈内、皮下、経皮、鼻腔内、坐剤、点眼、脳内投与）により投与することができる。投与剤型としては、一般に許容される剤型が挙げられ、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、シロップ剤、サスペンション剤、液剤等の注射剤、エマルジョン剤、直腸坐剤、経皮剤（軟膏剤、クリーム剤、ローション剤等）等が挙げられる。

【0132】

製剤化の際は、通常の担体又は希釈剤を用い、常法により製造することができる。錠剤等の固形製剤は、活性化合物と、製剤上許容される通常の担体又は賦形剤（乳糖、ショ糖、トウモロコシデンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、崩壊剤（カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプングリコラートナトリウム等）、滑沢剤（ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム等）又は保存剤等とを混合して製造することができる。液剤、サスペンション剤等の非経口剤を調製する場合は、活性化合物を、水、生理食塩水、油、デキストロス溶液等の生理学的に許容される担体又は希釈剤に溶解又は懸濁させることで調製でき、必要に応じてpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤、乳化剤、浸透圧調製剤等の補助剤を添加することもできる。

30

【0133】

本発明化合物の投与量及び投与回数は、一般に、投与経路、症状の程度、体重等によって異なる。本発明化合物は、通常、経口投与の場合、成人（体重60kg）においては、約0.1mg～約1g、好ましくは約1mg～約500mg、さらに好ましくは約5mg～約200mgを1日1回もしくはそれ以上の回数で投与される。また、2日～1週間に一回の投与も可能である。

40

【実施例】

【0134】

以下に参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、高速液体クロマト質量分析計；LCMS、IRスペクトル、NMRスペクトル、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等により行った。

50

【 0 1 3 5 】

明細書の記載を簡略化するために実施例及び実施例中の表において以下に示すような略号を用いることもある。NMRに用いられる記号としては、sは一重線、dは二重線、tは三重線、qは四重線、mは多重線、及びbrはなだらかを意味する。

【 0 1 3 6 】

高速液体クロマト質量分析計；LCMSの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値[MS(m/z)]をM+Hで、保持時間をT(min)で示す。

MS detector:Waters micromass ZQ

HPLC:Waters2790 separations module

カラム：Impact Cadenza CD-C18 2.0mm × 20mm

流速：1.0 ml/min

測定波長：254 nm

移動層：A液；水

B液；アセトニトリル

C液；2%ギ酸アセトニトリル溶液

タイムプログラム：

ステップ 時間(分) A液 : B液 : C液

1 0.0 -0.1 95 : 2 : 3

2 0.1 -3.1 95 : 2 : 3 1 : 96 : 3

3 3.1 -3.5 1 : 96 : 3

【 0 1 3 7 】

参考例 13 - プロモ - 6 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン

(1) 6 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン

2 - アミノ - 5 - メチルピリジン (1 . 0 0 g , 9 . 2 5 m m o l) に、エタノール (1 0 m L) 及び 4 0 % クロロアセトアルデヒド水溶液 (2 . 7 0 g , 1 3 . 8 m m o l) を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 ~ 0 / 1 クロロホルム/メタノール = 2 0 / 1) で精製し、表題化合物 (1 . 2 2 g , 1 0 0 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.90 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J=9.4 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, J=9.4 Hz), 2.31 (s, 3H). LC/MS:T=0.31, m/z=133(M+H)⁺.

【 0 1 3 8 】

(2) 3 - プロモ - 6 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン

6 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (5 0 0 m g , 3 . 7 8 m m o l) のクロロホルム (1 0 m L) 溶液に、1 - プロモこはく酸イミド (6 7 0 m g , 3 . 7 6 m m o l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 ~ 0 / 1) で精製し、表題化合物 (7 4 4 m g , 9 3 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.90 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.09 (dd, 1H, J=1.6, 9.2 Hz), 2.39 (s, 3H).

【 0 1 3 9 】

参考例 23 - プロモ - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン

(1) 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン

参考例 1 - (1) と同様の方法で、2 - アミノ - 5 - フルオロピリジンから合成した。

LC/MS:T=0.29, m/z=137(M+H)⁺.

【 0 1 4 0 】

(2) 3 - プロモ - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン

参考例 1 - (2) と同様の方法で、6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンから

合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.07-8.08 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (ddd, 1H, $J=0.6$, 5.0, 9.8 Hz), 7.17 (ddd, 1H, $J=2.4$, 7.9, 9.8 Hz).

【0141】

参考例 3

3 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボニトリル

(1) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボニトリル

参考例 1 - (1) と同様の方法で、2 - アミノ - 5 - シアノピリジンから合成した。

LC/MS:T=0.29, $m/z=144(\text{M}+\text{H})^+$.

【0142】

(2) 3 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボニトリル

参考例 1 - (2) と同様の方法で、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボニトリルから合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.59 (dd, 1H, $J=1.0$, 1.6 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, $J=1.0$, 9.4 Hz), 7.37 (dd, 1H, $J=1.6$, 9.4 Hz).

【0143】

参考例 4

2 - (4 - アミノフェノキシ) アセタミド

(1) 2 - (4 - ニトロフェノキシ) アセタミド

4 - ニトロフェノール (3 . 0 0 g , 2 1 . 6 m m o l) に、アセトン (4 0 m L) 、炭酸カリウム (6 . 0 0 g , 4 3 . 4 m m o l) 及び 2 - プロモアセタミド (3 . 0 0 g , 2 1 . 7 m m o l) を加え、室温で 2 時間、続いて 5 0 で 9 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後濾液を濃縮した。残渣にヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) を加え、固体を濾取することにより、表題化合物 (3 . 2 8 g , 7 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) 8.22 (d, 2H, $J=9.3$ Hz), 7.66 (brs, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.14 (d, 2H, $J=9.3$ Hz), 4.62 (s, 2H).

【0144】

(2) 2 - (4 - アミノフェノキシ) アセタミド

2 - (4 - ニトロフェノキシ) アセタミド (2 . 0 0 g , 1 0 . 2 m m o l) にメタノール (2 0 m L) 、THF (1 5 m L) 、1 0 % パラジウム炭素 (1 . 0 0 g) を加え、水素気流下、室温で 4 時間攪拌した。セライト濾過後、濾液を濃縮し、残渣にヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) を加え、固体を濾取することにより、表題化合物 (1 . 6 0 g , 9 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) 7.39 (brs, 1H), 7.34 (brs, 1H), 6.68 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 6.50 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 4.65 (s, 2H), 4.23 (s, 2H).

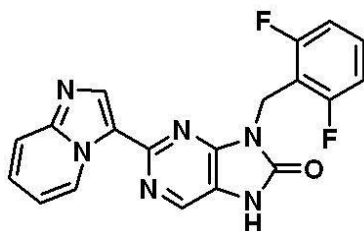
【0145】

実施例 1

9 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン

【0146】

【化 1 7】



【0147】

10

20

30

40

50

(1) 2 - クロロ - N - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン

2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン (3 . 1 0 g , 1 6 . 0 m m o l) の THF (6 5 m L) 溶液を - 7 8 に冷却し、ジイソプロピルメチルアミン (3 . 0 0 m L , 1 9 . 7 m m o l) 及び 2 , 6 - ジフルオロベンジルアミン (2 . 4 0 g , 1 6 . 8 m m o l) を順次加えた。反応液をゆっくり室温に戻し、一晚攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、濾液を濃縮した。残渣にヘキサン - 酢酸エチル (3 : 1) を加え、固体を濾取することにより、表題化合物 (4 . 1 3 g , 8 6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 9.05 (s, 1H), 8.62 (br, 1H), 7.33 (tt, 1H, J=6.5, 8.4 Hz), 6.96 (dd, 2H, J=7.9, 8.4 Hz), 4.95 (d, 2H, J=5.6 Hz). LC/MS:T=2.24, m/z=301 (M+H)⁺.

10

【 0 1 4 8 】

(2) N - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン

6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (2 . 0 0 g , 1 0 . 2 m m o l) の THF (3 0 m L) 溶液を - 7 8 に冷却し、2 規定イソプロピルマグネシウムクロリド / THF (7 . 6 0 m L , 1 5 . 2 m m o l) 溶液を滴下した。同温にて 3 0 分攪拌後、塩化トリブチルスズ (4 . 1 0 m L , 1 5 . 1 m m o l) を滴下し、徐々に室温まで昇温し、スズ試薬を調製した。このスズ試薬の一部 (1 0 . 0 m L) を次の反応に用い、2 - クロロ - N - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン (6 0 0 m g , 2 . 0 0 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 1 0 m g , 0 . 1 8 2 m m o l) 及びトルエン (1 0 m L) を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 0 / 1) で精製し、表題化合物 (1 3 8 m g , 1 8 %) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 9.93 (ddd, 1H, J=1.1, 1.3, 6.9 Hz), 9.27 (s, 1H), 8.84 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.80 (ddd, 1H, J=1.1, 1.2, 9.0 Hz), 7.46 (ddd, 1H, J=1.3, 6.9, 9.0 Hz), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.10 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 6.9 Hz), 6.96 (dd, 1H, J=8.0, 8.0 Hz), 5.09 (d, 2H, J=6.0 Hz). LC/MS:T=2.13, m/z=383(M+H)⁺.

30

【 0 1 4 9 】

(3) N⁴ - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルピリミジン - 4 , 5 - ジアミン

N - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン (1 6 0 m g , 0 . 4 1 8 m m o l) のメタノール (5 . 0 m L) 溶液に、1 0 % パラジウム炭素 (5 0 % w e t) (1 1 0 m g) を加え、水素気流下、室温で 3 時間攪拌した。セライト濾過後、濾液を濃縮し、表題化合物 (1 4 7 m g , 1 0 0 %) を得た。

LC/MS:T=1.74, m/z=353(M+H)⁺.

40

【 0 1 5 0 】

(4) 9 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン

N⁴ - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (1 1 0 m g , 0 . 3 1 2 m m o l) に、THF (4 . 0 m L) 及び 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (1 5 0 m g , 0 . 9 2 5 m m o l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にメタノール - 酢酸エチル (1 : 1) を加え、固体を濾取することにより、標題化合物 (7 2 . 0 m g , 6 1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) 11.53 (brs, 1H), 9.73 (d, 1H, J=7.0 Hz), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 3H), 5.18 (s, 2H). LC/MS:T=1.75, m/z=379(M+H)⁺.

50

【 0 1 5 1 】

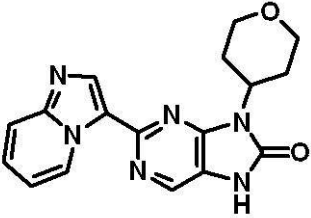
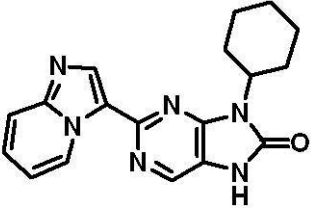
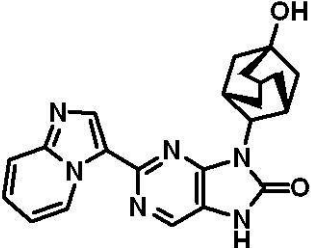
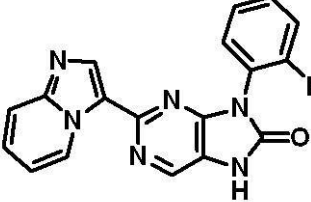
実施例 2 - 8 0

対応する原料化合物を用いて、実施例 1 と同様の方法で表 1 ~ 4 に示す化合物を得た。

【 0 1 5 2 】

【 表 1 】

表 1

実施例	構造式	¹ H-NMR: δ	LC/MS: T (min) / m/z (M+H) ⁺
2		(CDCl ₃ , 300 MHz) 9.94 (d, 1H, J=7.0 Hz), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.38 (dd, 1H, J=7.0, 9.2 Hz), 7.05 (dd, 1H, J=7.0, 7.0 Hz), 4.65 (m, 1H), 4.20 (dd, 2H, J=3.7, 12.1 Hz), 3.60 (dd, 2H, J=12.1, 12.1 Hz), 2.84-2.90 (m, 2H), 1.83 (m, 2H).	1.53/337
3		(CDCl ₃ , 300 MHz) 9.93 (d, 1H, J=7.0 Hz), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.37 (ddd, 1H, J=1.3, 6.8, 9.0 Hz), 7.02 (ddd, 1H, J=1.3, 6.8, 7.0 Hz), 4.39 (m, 1H), 2.38-2.54 (m, 2H), 1.81-2.00 (m, 5H), 1.34-1.55 (m, 3H).	1.77/335
4		(CDCl ₃ , 300 MHz) 9.83-9.90 (m, 1H), 8.25-8.50 (m, 2H), 6.99-7.71 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 3.20-3.39 (m, 3H), 2.19-2.58 (m, 4H), 1.63-2.05 (m, 6H).	1.69/403
5		(CDCl ₃ , 300 MHz) 9.71 (d, 1H, J=7.2 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.27-7.56 (m, 5H), 6.90 (ddd, 1H, J=1.2, 7.2, 7.2 Hz), 2.59 (q, 2H, J=7.5 Hz), 1.18 (t, 3H, J=7.5 Hz).	1.74/357

10

20

30

40

【 0 1 5 3 】

【表 2】

表 2

実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺
6		1.96/343	7		1.91/361
8		1.71/351	9		0.75/336
10		0.89/344	11		2.00/385
12		1.61/295	13		1.73/323
14		0.43/253	15		1.68/329
16		1.84/349	17		1.77/357
18		1.77/357	19		1.75/403
20		2.14/436	21		0.59/350

10

20

30

【0154】

【表 3】

表 2 つづき

実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺
2 2		1.85/436	2 3		0.48/336
2 4		0.55/350	2 5		1.49/330
2 6		1.57/403	2 7		1.61/414
2 8		1.71/390	2 9		1.81/339
3 0		1.63/347	3 1		1.59/360
3 2		1.72/343	3 3		1.70/343
3 4		1.70/321	3 5		1.81/349

10

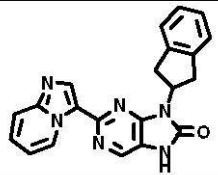
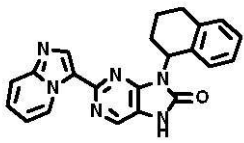
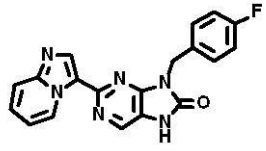
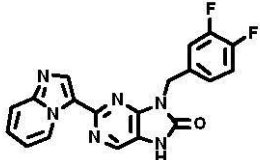
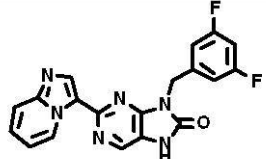
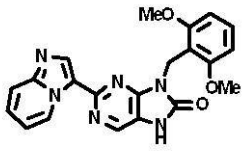
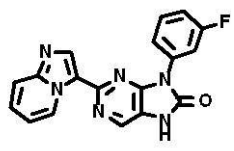
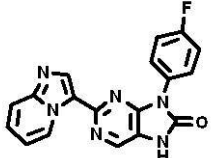
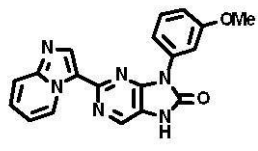
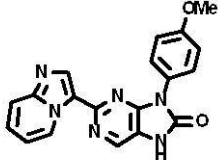
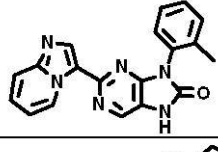
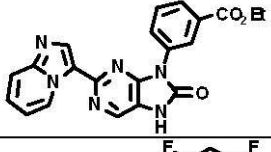
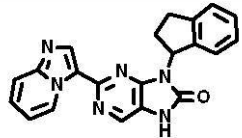
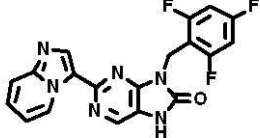
20

30

【 0 1 5 5 】

【表 4】

表 2 つづき

実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺
3 6		1.78/369	3 7		1.79/383
3 8		1.74/361	3 9		1.77/379
4 0		1.77/379	4 1		1.71/403
4 2		1.70/347	4 3		1.69/347
4 4		1.72/359	4 5		2.12/359
4 6		2.19/343	4 7		1.77/401
4 8		1.77/369	4 9		1.76/397

10

20

30

【 0 1 5 6 】

【表 5】

表 2 つづき

実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺
5 0		1.78/371	5 1		1.76/375
5 2		1.85/393	5 3		1.74/379
5 4		1.73/379	5 5		1.73/379
5 6		1.74/357	5 7		1.78/357
5 8		1.81/357	5 9		1.74/373
6 0		1.75/373	6 1		1.70/373
6 2		1.82/371	6 3		1.66/401

10

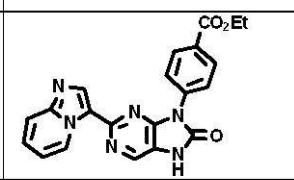
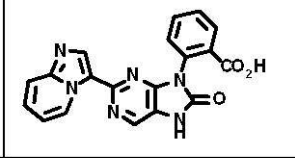
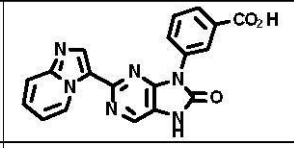
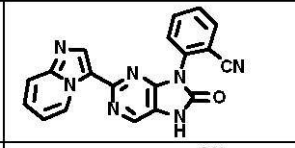
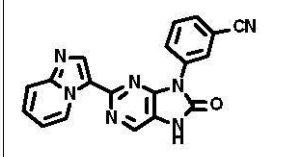
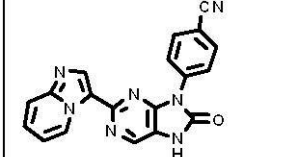
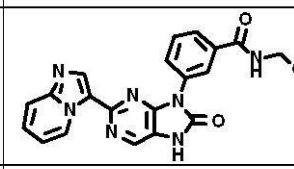
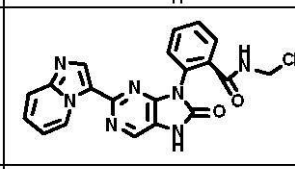
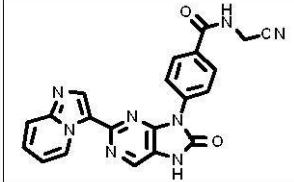
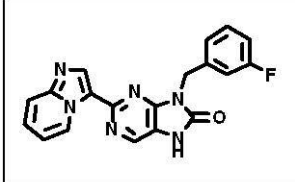
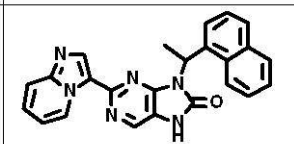
20

30

【 0 1 5 7 】

【表 6】

表 2 つづき

実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺
6 4		1.78/401	6 5		1.57/373
6 6		1.63/373	6 7		1.65/354
6 8		1.56/354	6 9		1.70/354
7 0		1.62/411	7 1		1.49/411
7 2		1.60/411	7 3		1.71/361
7 4		1.86/407			

10

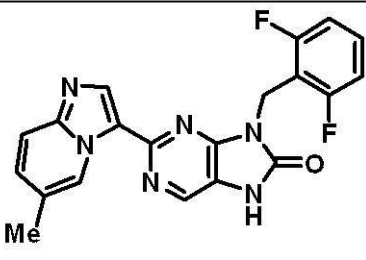
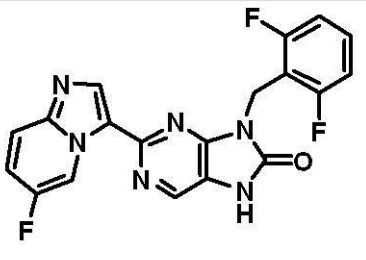
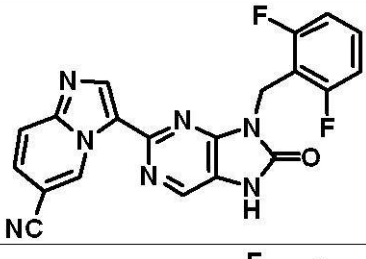
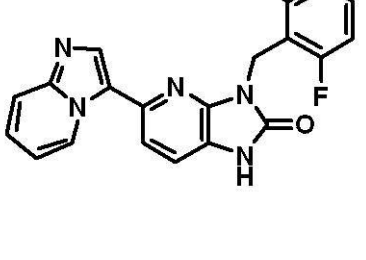
20

30

【 0 1 5 8 】

【表 7】

表 3

実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}$: δ	LC/MS: T (min) / m/z (M+H) ⁺
75		(DMSO-d ₆ , 400 MHz) 11.50 (br, 1H), 9.63 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J=9.1 Hz), 7.41 (tt, 1H, J=6.7, 8.4 Hz), 7.29 (dd, 1H, J=1.7, 9.1 Hz), 7.13 (dd, 2H, J=8.1, 8.4 Hz), 5.17 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).	1.77/393
76		(DMSO-d ₆ , 400 MHz) 11.57 (br, 1H), 9.83 (dd, 1H, J=2.6, 5.4 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H, J=5.4, 9.8 Hz), 7.53 (ddd, 1H, J=2.6, 8.1, 9.8 Hz), 7.42 (tt, 1H, J=6.7, 8.4 Hz), 7.12 (dd, 2H, J=8.1, 8.4 Hz), 5.18 (s, 2H).	1.85/397
77		(CD ₃ OD, 400 MHz) 10.47 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.66 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.04 (dd, 2H, J=8.2, 8.2 Hz), 5.31 (s, 2H).	1.97/404
78		(DMSO-d ₆ , 400 MHz) 11.33 (br, 1H), 9.39 (d, 1H, J=6.9 Hz), 8.18 (s, 1H), 7.66 (ddd, 1H, J=1.2, 1.2, 9.0 Hz), 7.60 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.34 (ddd, 1H, J=1.3, 6.9, 9.0 Hz), 7.15 (dd, 2H, J=8.2, 8.2 Hz), 7.02 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 6.9 Hz), 5.22 (s, 2H).	1.71/378

10

20

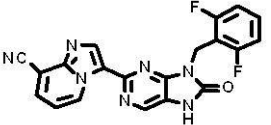
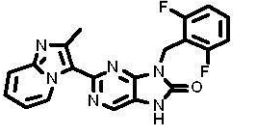
30

【0159】

40

【表 8】

表 4

実施例	構造式	LC/MS: T (min) / m/z (M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T (min) / m/z (M+H) ⁺
79		2.09/404	80		2.03/393

【0160】

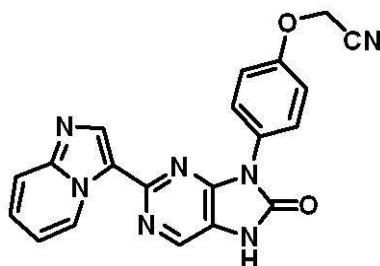
50

実施例 8 1

[4 - (2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) フェノキシ] アセトニトリル

【 0 1 6 1 】

【 化 1 8 】



10

【 0 1 6 2 】

(1) 2 - { 4 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } アセタミド

実施例 1 - (1) と同様の方法で、2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジンと 2 - (4 - アミノフェノキシ) アセタミド (参考例 4) から合成した。

LC/MS: T=1.80, m/z=324(M+H)⁺.

【 0 1 6 3 】

(2) 2 - { 4 - [(2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } アセタミド

実施例 1 - (2) と同様の方法で、6 - ブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンと 2 - { 4 - [(2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } アセタミド (140 mg, 0.433 mmol) から合成し、表題化合物を含む混合物を得た。

LC/MS: T=1.60, m/z=406(M+H)⁺.

20

【 0 1 6 4 】

(3) { 4 - [(2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } アセトニトリル

2 - { 4 - [(2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } アセタミドのピリジン溶液 (4.0 mL) に氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物 (2.0 mL) を滴下し、同温下 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製し、表題化合物を含む混合物を得た。

LC/MS: T=1.99, m/z=388(M+H)⁺.

30

【 0 1 6 5 】

(4) [4 - (2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) フェノキシ] アセトニトリル

{ 4 - [(2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } アセトニトリルを含む混合物のエタノール (1 mL) - 水 (1 mL) 混合溶液に、酢酸 (7.0 μl, 0.117 mmol) 及び還元鉄 (12.0 mg, 0.195 mmol) を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後濾液を濃縮した。残渣を THF (1.00 mL) に溶解させ、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (13.0 mg, 0.0780 mmol) を加え室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 97 / 3) で精製し、表題化合物 (2.00 mg, 1%, 4 工程) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.87 (d, 1H, J=7.2 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.

50

81 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J=1.3, 6.8, 9.0 Hz), 7.31 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.07 (ddd, 1H, J=1.1, 6.8, 7.2 Hz), 5.11 (s, 2H). LC/MS: T=1.68, m/z=384(M+H)⁺.

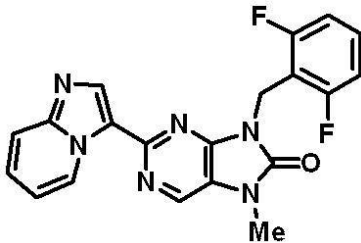
【0166】

実施例 8 2

9 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン

【0167】

【化19】



10

【0168】

9 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン (20.0 mg , 0.0529 mmol , 実施例 1) に、DMF 溶液 (0.5 mL)、炭酸カリウム (20 mg , 0.145 mmol) 及び調製した 0.803 規定ヨウ化メチル / DMF 溶液 (0.070 mL , 0.0562 mmol) を順次加え、70 にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル - トルエン (1 : 1) で抽出した。有機層を水で 2 回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 20 / 1) で精製し、表題化合物 (7.9 mg , 38%) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.82 (ddd, 1H, J=1.1, 1.1, 7.0 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (ddd, 1H, J=1.1, 1.1, 9.0 Hz), 7.23-7.33 (m, 2H), 6.97 (ddd, 1H, J=1.1, 7.0, 7.0 Hz), 6.92 (dd, 2H, J=8.0, 8.0 Hz), 5.30 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

LC/MS: T=1.76, m/z=393(M+H)⁺.

【0169】

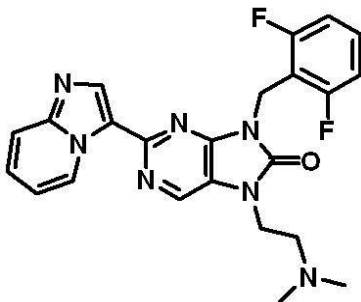
30

実施例 8 3

9 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン

【0170】

【化20】



40

【0171】

9 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン (20.0 mg , 0.0529 mmol , 実施例 1) に、DMF 溶液 (1.0 mL)、60% 水素化ナトリウム (6.0 mg , 0.15 mmol) 及び 2 - ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (10.0 mg , 0.0694 mmol) を順次加え、70 にて 4 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチル - トルエン (1 : 1) で抽出した。有機層を飽和重曹水で 2 回洗浄後、硫酸マグ

50

ネシウムで乾燥し、濾過した後濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20/1）で精製し、表題化合物（13.3mg, 56%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 9.82 (ddd, 1H, $J=1.1, 1.1, 7.0$ Hz), 8.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (ddd, 1H, $J=1.1, 1.1, 9.0$ Hz), 7.23-7.33 (m, 2H), 6.97 (ddd, 1H, $J=1.1, 7.0, 7.0$ Hz), 6.92 (dd, 2H, $J=8.0, 8.0$ Hz), 5.30 (s, 2H), 4.02 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.68 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.31 (s, 6H). LC/MS:T=1.56, $m/z=225(\text{bp})$, $450(\text{M}+\text{H})^+$.

【0172】

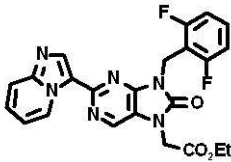
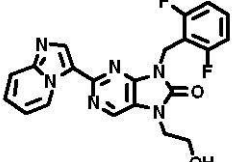
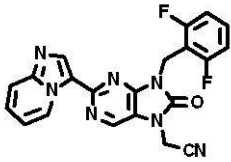
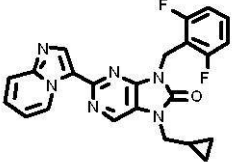
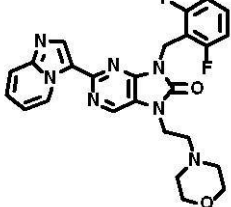
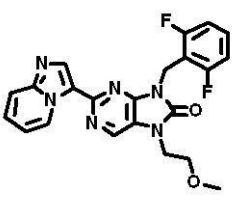
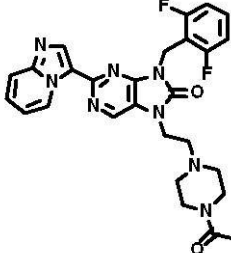
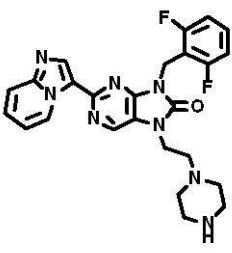
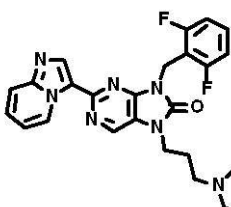
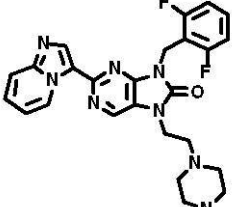
実施例 84 - 108

対応する原料化合物を用いて、実施例 82 または実施例 83 と同様の方法で表 5 に示す化合物を得た。

【0173】

【表 9】

表 5

実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ $m/z(\text{M}+\text{H})^+$	実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ $m/z(\text{M}+\text{H})^+$
84		2.30/465	85		1.74/423
86		1.81/418	87		1.93/433
88		1.80/492	89		1.90/437
90		1.88/533	91		1.85/491
92		1.85/505	93		1.87/505

【0174】

10

20

30

40

【表 10】

表5つづき

実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z(M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z(M+H) ⁺
94		1.88/519	95		2.01/392
96		1.72/225 (bp), 449	97		1.16/408
98		2.02/407	99		2.35/418
100		1.99/407	101		2.01/407
102		2.38/418	103		1.64/233 (bp), 464
104		1.81/255 (bp), 508	105		1.66/241 (bp), 480

10

20

30

【0175】

【表 11】

表5つづき

実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z(M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z(M+H) ⁺
106		1.81/265 (bp), 528 , 530	107		1.62/268 (bp), 535
108		1.93/407			

10

【0176】

実施例 109

2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 7 - (1 - フェニルエチル) - 7 H -
ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

20

【0177】

【化 21】



【0178】

(1) 5 - プロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - アミン

30

5 - プロモ - 2 , 4 - ジクロロピリミジン (400 mg , 1.76 mmol) の THF 溶
液 (22.0 mL) に、30%アンモニア水溶液 (3.0 mL) を加え、室温で1時間攪
拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し
た後濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチ
ル = 4 / 1) で精製し、表題化合物 (180 mg , 49%) を得た。

LC/MS: T=0.74, m/z=208, 210(M+H)⁺.

【0179】

(2) 2 - クロロ - 5 - [(Z) - 2 - エトキシビニル] ピリミジン - 4 - アミン

40

5 - プロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - アミン (100 mg , 0.480 mmol)
のトルエン溶液 (1.2 mL) に、(Z) - 1 - エトキシ - 2 - (トリブチルスタニル)
エテン (260 mg , 0.720 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン)
パラジウム (0) (111 mg , 0.0960 mmol) を加え、加熱還流下2時間攪
拌した。反応液を室温まで放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾
燥し、濾過した後濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ
ン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製し、表題化合物の粗生成物 (68.0 mg) を得た。

LC/MS: T=1.65, m/z=200(M+H)⁺.

【0180】

(3) 2 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

2 - クロロ - 5 - [(Z) - 2 - エトキシビニル] ピリミジン - 4 - アミンの粗生成物
(68.0 mg) の酢酸溶液 (3.0 mL) を、100 で3時間攪拌した。反応液を室

50

温まで放冷後、トルエンを加え反応液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、室温にて1時間攪拌して生成した固体を濾取し、表題化合物(40.0mg, 55%, 2工程)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 8.81 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J=3.7$ Hz). LC/MS:T=0.66, $m/z=154(\text{M}+\text{H})^+$.

【0181】

(4) 2-クロロ-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

2-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(40.0mg, 0.260mmol)のDMF溶液(1.3mL)に炭酸カリウム(108mg, 0.780mmol)及び(1-プロモエチル)ベンゼン(72.0mg, 0.390mmol)を加え、40で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製し、表題化合物(50.0mg, 75%)を得た。

10

LC/MS:T=2.23, $m/z=258(\text{M}+\text{H})^+$.

【0182】

(5) 2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

実施例1-(2)と同様の方法で、6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジンと2-クロロ-7-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンから合成した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 9.88 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 9.01 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.27-7.39 (m, 7H), 6.95 (ddd, 1H, $J=1.3, 7.2, 7.2$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 6.22 (q, 1H, $J=7.2$ Hz), 1.99 (d, 3H, $J=7.2$ Hz). LC/MS:T=1.94, $m/z=340(\text{M}+\text{H})^+$.

【0183】

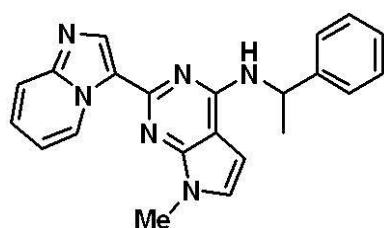
実施例110

2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-7-メチル-N-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【0184】

30

【化22】



【0185】

(1) 2,4-ジクロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

2,4-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(188mg, 1.00mmol)のDMF溶液(5.0mL)に、氷冷下、60%水素化ナトリウム(80.0mg, 2.00mmol)を加え、同温下、10分間攪拌した。続いてヨウ化メチル(0.125mL, 2.00mmol)を加え、氷冷下、1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、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて攪拌し、生じた固体を濾取し、表題化合物(190mg, 94%)を得た。

40

LC/MS:T=1.94, $m/z=202(\text{M}+\text{H})^+$.

【0186】

(2) 2-クロロ-7-メチル-N-(1-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

50

2, 4 - ジクロロ - 7 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (35.0 mg , 0.173 mmol) の水 (0.8 mL) - 1, 4 - ジオキサン (0.8 mL) 混合溶液に、炭酸カリウム (120 mg , 0.865 mmol) 及び DL - 1 - フェニルエチルアミン (63.0 mg , 0.519 mmol) を加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製し、表題化合物 (30.0 mg , 60%) を得た。

LC/MS:T=2.23, m/z=287(M+H)⁺.

【 0 1 8 7 】

(3) 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 7 - メチル - N - (1 - フェニルエチル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

10

実施例 1 - (2) と同様の方法で、6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンと 2 - クロロ - 7 - メチル - N - (1 - フェニルエチル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミンから合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.74 (d, 1H, J=6.7 Hz), 8.46 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.49 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.37 (dd, 2H, J=7.4, 7.4 Hz), 7.28-7.17 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, J=3.5 Hz), 6.81 (dd, 1H, J=6.7, 6.7 Hz), 6.35 (d, 1H, J=3.5 Hz), 5.53 (m, 1H), 5.27 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.71 (d, 3H, J=6.6 Hz). LC/MS:T=1.95, m/z=369(M+H)⁺.

【 0 1 8 8 】

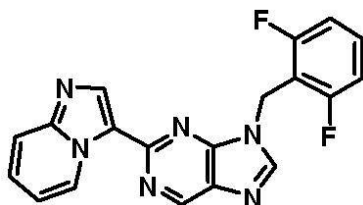
20

実施例 1 1 1

9 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 9H - プリン

【 0 1 8 9 】

【 化 2 3 】



30

【 0 1 9 0 】

N⁴ - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (35.0 mg , 0.0993 mmol , 実施例 1 - (3)) に、オルトギ酸トリエチル (2.0 mL) とエタノール (1.5 mL) を加え、マイクロ波照射下、150 にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 20 / 1) で精製し、標題化合物 (20.8 mg , 58%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10.08 (ddd, 1H, J=1.0, 1.0, 7.0 Hz), 9.14 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (ddd, 1H, J=1.0, 1.0, 9.0 Hz), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.05 (ddd, 1H, J=1.0, 7.0, 7.0 Hz), 6.98 (dd, 2H, J=8.0, 8.0 Hz), 5.59 (s, 2H). LC/MS:T=1.76, m/z=363(M+H)⁺.

40

【 0 1 9 1 】

実施例 1 1 2 - 1 1 8

対応する原料化合物を用いて、実施例 1 1 1 と同様の方法で表 6 ~ 7 に示す化合物を得た。

【 0 1 9 2 】

【表 1 2】

表 6

実施例	構造式	$^1\text{H-NMR}$: δ	LC/MS: T(min)/ m/z(M+H) ⁺
1 1 2		(CDCl ₃ , 400 MHz) 9.99 (ddd, 1H, J=1.1, 1.1, 7.0 Hz), 8.99 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.73 (ddd, 1H, J=1.1, 1.1, 9.0 Hz), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.00 (ddd, 1H, J=1.1, 7.0, 7.0 Hz), 6.95 (dd, 2H, J=8.1, 8.1 Hz), 5.53 (s, 2H), 2.71 (s, 3H).	1.81/377
1 1 3		(CDCl ₃ , 400 MHz) 9.93 (dd, 1H, J=1.2, 6.9 Hz), 9.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H, J=1.2, 8.9 Hz), 7.56-7.58 (m, 3H), 7.34 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 8.9 Hz), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.01 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 6.9 Hz), 6.81 (dd, 2H, J=8.1, 8.1 Hz), 5.70 (s, 2H).	2.05/439

10

20

【 0 1 9 3 】

【表 1 3】

表 7

実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z(M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z(M+H) ⁺
1 1 4		2.04/419	1 1 5		1.86/393
1 1 6		1.76/376	1 1 7		1.68/420
1 1 8		1.57/491			

30

40

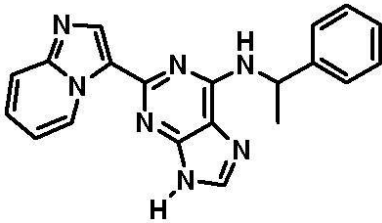
【 0 1 9 4 】

実施例 1 1 9

2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - N - (1 - フェニルエチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン

【 0 1 9 5 】

【化 2 4】



【0196】

(1) 2 - クロロ - N - (1 - フェニルエチル) - 9 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - アミン

10

文献 (J. Med. Chem. 2006, 49, 2861) に従い合成した 2 , 6 - ジクロロ - 9 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 9 H - プリン (5 4 6 m g , 2 . 0 0 m m o l) の DMF 溶液 (1 0 m L) に、ジイソプロピルエチルアミン (1 . 0 5 m L , 6 . 0 0 m m o l) 及び D L - 1 - フェニルエチルアミン (2 4 2 m g , 2 . 0 0 m m o l) を加え、1 0 0 にて 2 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製し、表題化合物 (7 0 0 m g , 9 8 %) を得た。

LC/MS: T=2.31, m/z=358(M+H)⁺.

【0197】

(2) 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - N - (1 - フェニルエチル) - 9 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - アミン

20

実施例 1 - (2) と同様の方法で、6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンと 2 - クロロ - N - (1 - フェニルエチル) - 9 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - アミン (3 6 . 0 m g , 0 . 1 0 0 m m o l) から、表題化合物の粗生成物 (1 0 . 0 m g) を得た。

LC/MS: T=1.98, m/z=440(M+H)⁺.

【0198】

(3) 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - N - (1 - フェニルエチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン

30

2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - N - (1 - フェニルエチル) - 9 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - アミンの粗生成物 (1 0 . 0 m g) のクロロホルム溶液 (0 . 5 m L) に、トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m L) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 9 / 1) で精製し表題化合物 (1 . 2 0 m g , 3 % , 2 工程) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.38 (d, 1H, J=6.6 Hz), 8.89 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.50 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.39 (dd, 2H, J=7.3, 7.3 Hz), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H, J=6.6, 6.6 Hz), 6.34 (br, 1H), 5.48 (br, 1H), 1.73 (d, 3H, J=7.0 Hz). LC/MS: T=1.79, m/z=356(M+H)⁺.

40

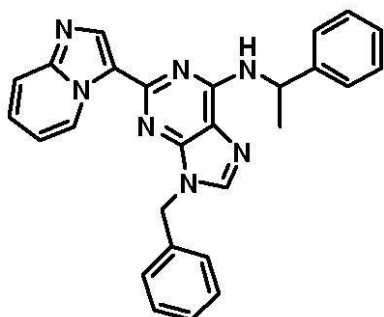
【0199】

実施例 1 2 0

9 - ベンジル - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - N - (1 - フェニルエチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン

【0200】

【化 2 5】



10

【 0 2 0 1】

(1) 9-ベンジル-2,6-ジクロロ-9H-プリン

2,6-ジクロロプリン(1.00g, 5.29mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(26mL)に、炭酸カリウム(2.19g, 15.9mmol)及びベンジルクロリド(1.00g, 7.94mmol)を加え、40℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、表題化合物(800mg, 54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 8.07 (s, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H), 5.42 (s, 2H). LC/MS:T=2.12, $m/z=279(\text{M}+\text{H})^+$.

20

【 0 2 0 2】

(2) 9-ベンジル-2-クロロ-N-(1-フェニルエチル)-9H-プリン-6-アミン

実施例110-(2)と同様の方法で、9-ベンジル-2,6-ジクロロ-9H-プリンとDL-1-フェニルエチルアミンから合成した。

LC/MS:T=2.41, $m/z=364(\text{M}+\text{H})^+$.

【 0 2 0 3】

(3) 9-ベンジル-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-N-(1-フェニルエチル)-9H-プリン-6-アミン

実施例1-(2)と同様の方法で、6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジンと9-ベンジル-2-クロロ-N-(1-フェニルエチル)-9H-プリン-6-アミンから合成した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 9.54 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 8.47 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.50 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.22-7.39 (m, 9H), 6.78 (dd, 1H, $J=7.0, 7.0$ Hz), 6.19 (br, 1H), 5.53 (br, 1H), 5.41 (s, 2H), 1.71 (d, 3H, $J=7.0$ Hz). LC/MS:T=2.05, $m/z=446(\text{M}+\text{H})^+$.

【 0 2 0 4】

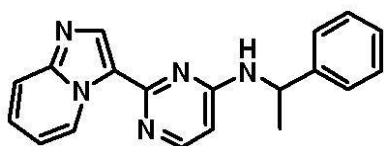
実施例 1 2 1

2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-N-(1-フェニルエチル)ピリミジン-4-アミン

40

【 0 2 0 5】

【化 2 6】



【 0 2 0 6】

(1) 2-クロロ-N-(1-フェニルエチル)ピリミジン-4-アミン

実施例110-(2)と同様の方法で、2,4-ジクロロピリミジンとDL-1-フェニルエチルアミンから合成した。

50

LC/MS:T=2.03, m/z=234(M+H)⁺.

【 0 2 0 7 】

(2) 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - N - (1 - フェニルエチル)
ピリミジン - 4 - アミン

実施例 1 - (2) と同様の方法で、6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンと 2 -
クロロ - N - (1 - フェニルエチル) ピリミジン - 4 - アミンから合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.73 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J=6.1 Hz), 7
.75 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.26-7.42 (m, 7H), 6.91 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.32 (br,
1H), 1.64 (d, 3H, J=6.8 Hz). LC/MS:T=1.79, m/z=316(M+H)⁺.

【 0 2 0 8 】

10


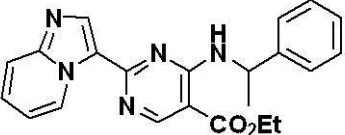
実施例 1 2 2 - 1 3 5

2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジンまたは 2 , 4 - ジクロロピリミジン - 5 -
カルボン酸エチル (参考例 5) と対応する原料を用い、実施例 1 2 1 と同様の方法で表 8
~ 9 に示す化合物を得た。

【 0 2 0 9 】

【 表 1 4 】

表 8

実施例	構造式	¹ H-NMR: δ	LC/MS: T (min) / m/z (M+H) ⁺
1 2 2		(CDCl ₃ , 400 MHz) 9.46 (ddd, 1H, J=1.1, 1.1, 7.0 Hz), 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.67 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.37-7.46 (m, 4H), 7.24-7.31 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H, J=1.2, 7.0, 7.0 Hz), 5.33-5.37 (m, 2H), 1.68 (d, 3H, J=6.6 Hz).	1.85/334
1 2 3		(CDCl ₃ , 300 MHz) 9.44 (d, 1H, J=7.0 Hz), 8.93 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, J=6.8 Hz), 8.55 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.23-7.45 (m, 6H), 6.84 (dd, 1H, J=6.8, 7.0 Hz), 5.39 (dq, 1H, J=7.0, 6.8 Hz), 4.40 (q, 2H, J=7.0 Hz), 1.68 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.43 (t, 3H, J=7.0 Hz).	2.22/388

20

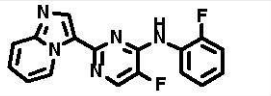
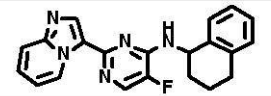
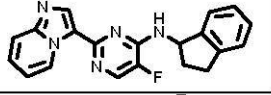
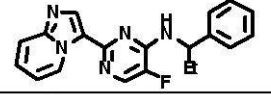
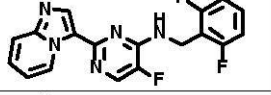
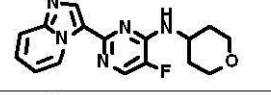
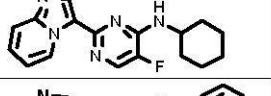
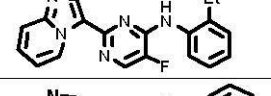
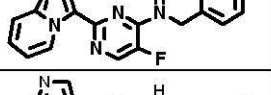
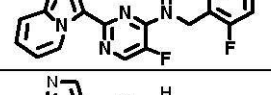
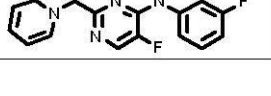
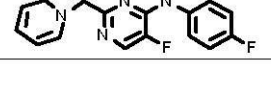
30

【 0 2 1 0 】

40

【表 15】

表 9

実施例	構造式	LC/MS: T (min) / m/z (M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T (min) / m/z (M+H) ⁺
124		1.76/324	125		1.97/360
126		1.91/346	127		1.92/348
128		1.82/356	129		1.58/314
130		1.89/312	131		1.89/334
132		1.78/320	133		1.81/338
134		1.83/324	135		1.81/324

10

20

【0211】

実施例 136

2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸

【0212】

【化27】



30

【0213】

2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチル(実施例123)(241mg, 0.622mmol)のエタノール溶液(5.0mL)に、5N水酸化ナトリウム水溶液(5.0mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に5N塩酸水溶液を加え中和し、生じた固体を濾取し、標題化合物(179mg, 80%)を得た。

40

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz) 10.20 (br, 1H), 9.52 (d, 1H, J=7.2 Hz), 8.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.32-7.46 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H, J=6.8, 7.2 Hz), 5.29 (dq, 1H, J=6.8, 6.8 Hz), 1.55 (d, 3H, J=6.8 Hz). LC/MS: T=1.89, m/z=360(M+H)⁺.

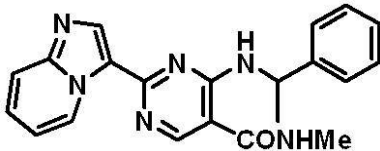
【0214】

実施例 137

2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-N-メチル-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド

【0215】

【化28】



【0216】

2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 4 - [(1 - フェニルエチル) アミノ] ピリミジン - 5 - カルボン酸 (実施例 136) (25.0 mg , 0.07 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 (1.0 mL) にメチルアミン水溶液 (50.0 μL) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (27.0 mg , 0.140 mmol) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (21.0 mg , 0.140 mmol) 及びトリエチルアミン (39.0 μL , 0.280 mmol) を加え、室温にて2時間撹拌した。反応系に水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 99 / 1) で精製し、標題化合物 (18.0 mg , 69%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.35 (d, 1H, J=7.0 Hz), 9.26 (d, 1H, J=6.8 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.21-7.45 (m, 6H), 6.78 (dd, 1H, J=6.8, 7.0 Hz), 6.49 (d, 1H, J=4.4 Hz), 5.32 (dq, 1H, J= 6.8, 6.8 Hz), 3.03 (d, 3H, J=4.4 Hz), 1.66 (d, 3H, J=6.8 Hz). LC/MS:T=1.93, m/z=373(M+H)⁺.

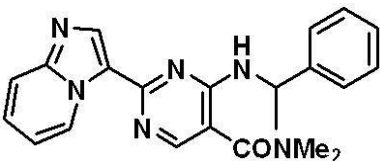
【0217】

実施例 138

2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - N , N - ジメチル - 4 - [(1 - フェニルエチル) アミノ] ピリミジン - 5 - カルボキサミド

【0218】

【化29】



【0219】

実施例 137 と同様の方法で、2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 4 - [(1 - フェニルエチル) アミノ] ピリミジン - 5 - カルボン酸 (実施例 136) 及びジメチルアミン水溶液から合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.40 (d, 1H, J=7.0 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J=7.0 Hz), 7.62 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.22-7.46 (m, 6H), 6.80 (dd, 1H, J= 6.8, 7.0 Hz), 5.32 (dd, 1H, J=6.8, 6.8 Hz), 3.19 (s, 6H), 1.65 (d, 3H, J=6.8 Hz). LC/MS:T=1.86, m/z=387(M+H)⁺.

【0220】

実施例 139

4-(2,6-ジフルオロベンジルアミノ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

【0221】

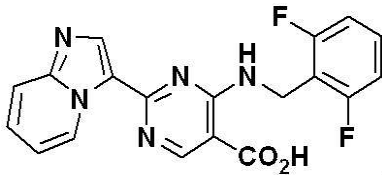
10

20

30

40

【化 3 0】



【 0 2 2 2】

実施例 1 3 6 と同様の方法で、対応する原料から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz) 13.48 (brs, 1H), 9.90 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 9.18 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.23-7.11 (m, 3H) 4.94 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz).

【 0 2 2 3】

実施例 1 4 0 - 1 4 8

実施例 1 3 6 または実施例 1 3 7 と同様の方法で、対応する原料から、表 1 0 に示す化合物を得た。

【 0 2 2 4】

【表 1 6】

表 1 0

実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺
1 4 0		1.91/359	1 4 1		2.28/463
1 4 2		2.02/398	1 4 3		1.91/403
1 4 4		1.83/430	1 4 5		1.97/400
1 4 6		1.86/396	1 4 7		1.87/360
1 4 8		1.87/360			

【 0 2 2 5】

実施例 1 4 9

2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 5 - メチル - N - (1 - フェニルエチル) ピリミジン - 4 - アミン

【 0 2 2 6】

20

30

40

【化 3 1】



【 0 2 2 7 】

(1) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - (1 - フェニルエチル) ピリミジン - 4 - アミン
実施例 1 1 0 - (2) と同様の方法で、5 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロピリミジンと D

10

L - 1 - フェニルエチルアミンから合成した。

LC/MS:T=2.31, m/z=312, 314(M+H)⁺.

【 0 2 2 8 】

(2) 2 - クロロ - 5 - メチル - N - (1 - フェニルエチル) ピリミジン - 4 - アミン
5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - (1 - フェニルエチル) ピリミジン - 4 - アミン (1 1
0 m g , 0 . 3 5 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン溶液 (3 . 0 m L) に、メチルボロ
ン酸 (4 2 . 0 m g , 0 . 7 0 4 m m o l)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラ
ジウム (0) (4 . 8 0 m g , 0 . 0 0 5 2 8 m m o l)、トリ - t - ブチルホスホニウ
ムテトラフルオロボレート (4 . 0 0 m g , 0 . 0 1 4 1 m m o l) 及び炭酸セシウム (
3 4 4 m g , 1 . 0 6 m m o l) を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。反応液を室温まで
放冷後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製し、標題化合物 (8 0 . 0 m g , 9 2
%) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.82 (s, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H), 5.45 (dq, 1H, J=7.0,
6.8 Hz), 4.86 (d, 1H, J=7.0 Hz), 1.99 (s, 3H), 1.62 (d, 3H, J=6.8 Hz). LC/MS:T
=2.13, m/z=248(M+H)⁺.

【 0 2 2 9 】

(3) 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 5 - メチル - N - (1 - フェ
ニルエチル) ピリミジン - 4 - アミン

実施例 1 - (2) と同様の方法で、6 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンと 2 -
クロロ - 5 - メチル - N - (1 - フェニルエチル) ピリミジン - 4 - アミンから合成した

30

。 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.48 (d, 1H, J=7.0 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H),
7.65 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.20-7.45 (m, 6H), 6.78 (dd, 1H, J=6.8, 7.0 Hz), 5.38 (d
q, 1H, J=6.6, 6.8 Hz), 4.85 (d, 1H, J=6.6 Hz), 2.14 (s, 3H), 1.67 (d, 3H, J=6.8
Hz). LC/MS:T=1.87, m/z=330(M+H)⁺.

【 0 2 3 0 】

実施例 1 5 0 - 1 5 7

実施例 1 4 9 と同様の方法で、対応する原料から、表 1 1 に示す化合物を得た。

【 0 2 3 1 】

【表 17】

表 11

実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺	実施例	構造式	LC/MS: T(min)/ m/z (M+H) ⁺
150		1.78/352	151		1.79/365
152		1.70/353	153		1.97/463
154		1.74/398	155		1.80/387
156		1.70/403	157		2.05/341

10

20

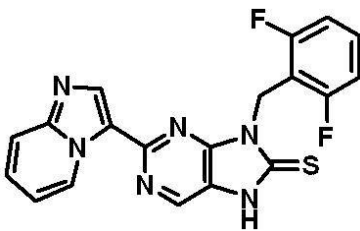
【0232】

実施例 158

9 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル
- 7, 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - チオン

【0233】

【化 3 2】



30

【0234】

実施例 1 - (4) と同様の方法で、N⁴ - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミ
ダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イルピリミジン - 4, 5 - ジアミン (実施例 1 - (3)
) 及び 1, 1' - チオカルボニルジイミダゾールから合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.69 (ddd, 1H, J=1.1, 1.1, 7.0 Hz), 8.61 (s, 1H), 8
.35 (s, 1H), 7.75 (ddd, 1H, J=1.1, 1.1, 9.0 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.12-7.20 (m
, 3H), 5.60 (s, 2H). LC/MS:T=1.88, m/z=395(M+H)⁺.

40

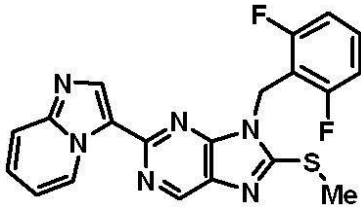
【0235】

実施例 159

9 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル
- 8 - (メチルチオ) - 9H - プリン

【0236】

【化 3 3】



【 0 2 3 7 】

9 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - チオン (15 . 0 m g , 0 . 0 3 8 1 m m o l , 実施例 1 5 8) に、N , N - ジメチルホルムアミド溶液 (0 . 2 m L)、6 0 % 水素化ナトリウム (2 . 0 m g , 0 . 0 5 0 0 m m o l) 及び調製した 0 . 8 0 3 規定ヨウ化メチル / N , N - ジメチルホルムアミド溶液 (0 . 0 7 0 m L , 0 . 0 5 6 2 m m o l) を順次加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチル - トルエン (1 : 1) で抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 2 0 / 1) で精製し、表題化合物 (6 . 0 m g , 3 9 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.96 (dd, 1H, J=1.0, 6.9 Hz), 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J=1.1, 9.0 Hz), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.99 (ddd, 1H, J=1.1, 6.9, 6.9 Hz), 6.94 (dd, 2H, J=8.1, 8.1 Hz), 5.49 (s, 2H), 2.82 (s, 3H). LC/MS:T=1.97, m/z=409(M+H)⁺.

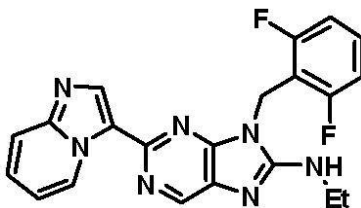
【 0 2 3 8 】

実施例 1 6 0

9 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - N - エチル - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - 9 H - プリン - 8 - アミン

【 0 2 3 9 】

【化 3 4】



【 0 2 4 0 】

N⁴ - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (1 6 . 4 m g , 0 . 0 4 6 7 m m o l , 実施例 1 - (3)) に、ジクロロメタン (0 . 5 m L)、イソチオシアン酸エチル (0 . 0 0 7 m L , 0 . 0 7 9 9 m m o l)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2 8 . 0 m g , 0 . 1 4 6 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 5 0 m L , 0 . 2 9 4 m m o l) を加え、マイクロ波照射下、1 1 0 にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 2 0 / 1) で精製し、標題化合物 (4 . 6 m g , 2 4 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10.06 (d, 1H, J=7.0 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.27-7.41 (m, 2H), 6.95-7.03 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.91 (br, 1H), 3.61 (dq, 2H, J=5.4, 7.2 Hz), 1.34 (t, 3H, J=7.2 Hz). LC/MS:T=1.84, m/z=203(bp), 406(M+H)⁺.

【 0 2 4 1 】

試験例 : J A K 3 阻害試験

本発明化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

(1) ヒト J A K 3 の調製

10

20

30

40

50

精製ヒト J A K 3 キナーゼドメインはQuickScout Screening Assist Kit (カルナバイオサイエンス社) に添付されているものを使用した。これは、ヒト J A K 3 タンパク (accession number _000206.2) の 7 9 5 ~ 1 1 2 4 (C 末端) 番の断片の N 末端に H i s タグを結合させたもの (4 1 k D a) をバキュロウィルスの発現系を用いて発現させ、N i - N T A アフィニティカラムクロマトグラフィーを用いて精製したものである。

【 0 2 4 2 】

(2) J A K 3 活性の測定

J A K 3 活性測定は前述のQuickScout Screening Assist Kitを使用し、添付のプロトコルに従って行った。具体的な操作は下記の通り行った。

1 0 μ L の被検化合物を含むアッセイバッファー及び 2 0 μ L の酵素溶液をマイクロプレートに添加し、よく攪拌し 3 0 分室温にてインキュベートした。その後 1 0 μ L の基質溶液を添加することで反応を開始した。基質としてはBiotin-Lyn-peptide及び A T P を使用した。反応時の溶液組成は終濃度で 15mM Tris-HCl pH 7.5, 0.01% Tween 20, 2mM DTT, 250nM Biotin-Lyn-peptide, 5 μ M ATP, 20mM MgCl₂である。

10

【 0 2 4 3 】

室温で 1 時間インキュベートした後、プレートを洗浄用バッファー (5 0 m M T r i s - H C l p H 7 . 5 , 1 5 0 m M N a C l , 0 . 0 2 % T w e e n 2 0) で 4 回洗浄し、ブロッキングバッファー (0 . 1 % Bovine serum albuminを含む洗浄用バッファー) をプレートに添加した。室温で 3 0 分インキュベートした後、ブロッキングバッファーを除去して、H R P 標識抗体溶液 (H R P 標識抗体をブロッキングバッファーで 4 0 0 倍希釈したもの) を添加した。室温で 3 0 分インキュベートした後、プレートを 4 回洗浄して、T M B substrate solution (Pierce, Rockford, I L) をプレートに 1 0 0 μ L 添加した。室温で 5 分間インキュベートした後、0 . 1 M の硫酸を 1 0 0 μ L 添加して反応を停止した。酵素活性はプレートリーダーにて 4 5 0 n m の吸光度として測定した。被験化合物の J A K 3 阻害活性は、J A K 3 活性を 5 0 % 抑制する被験化合物の濃度を I C₅₀ として算出した。J A K 3 阻害試験における被験化合物の I C₅₀ (μ M) を表 1 2 に示す。

20

【 0 2 4 4 】

【表 1 8】

表 1 2

実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)
1	0.015	4 9	<0.040
2	0.069	5 0	0.101
3	0.018	5 1	<0.040
4	0.274	5 3	0.132
5	0.107	5 4	0.025
6	0.211	5 5	0.057
7	0.179	5 6	0.150
8	0.222	5 7	0.438
9	0.235	5 9	0.163
1 0	0.222	6 7	<1.000
1 1	0.072	6 8	<1.000
1 5	0.906	7 0	<1.000
1 6	0.336	7 3	0.088
1 7	0.079	7 5	0.058
1 8	0.055	7 6	0.022
1 9	0.071	7 7	0.021
2 2	0.104	7 8	0.014
2 6	0.069	8 1	0.111
2 7	0.845	8 2	0.027
3 0	<0.040	8 3	0.050
3 1	0.771	8 5	0.197
3 2	0.574	8 6	0.023
3 4	<0.040	8 8	0.080
3 5	<0.040	8 9	0.307
3 7	0.087	9 0	0.205
3 8	<1.000	9 1	0.377
3 9	0.707	9 2	0.279
4 2	0.510	9 4	0.709
4 3	0.811	9 5	0.068
4 4	<0.040	9 6	0.100
4 5	0.678	1 0 1	0.495
4 6	<0.040	1 0 2	0.085
4 8	<0.040	1 0 3	0.234

10

20

30

【 0 2 4 5 】

【表 19】

表 12つづき

実施例	IC ₅₀ (μM)	実施例	IC ₅₀ (μM)
106	0.242	137	0.040
109	0.092	138	0.094
110	0.442	139	0.204
111	0.081	140	0.033
112	0.025	142	0.110
113	0.234	143	0.059
115	0.313	144	0.066
116	0.293	145	0.064
117	0.310	146	0.317
118	0.264	147	0.556
119	0.230	148	0.016
121	0.046	149	0.016
122	0.074	150	0.089
123	0.147	151	0.457
124	0.137	152	0.292
126	0.830	153	0.863
127	0.339	154	0.085
128	0.155	155	0.181
130	0.201	156	0.178
131	0.630	157	0.051
132	0.284	158	0.005
133	0.167	159	0.042
136	0.008	160	0.063

10

20

【0246】

表 7 に示すように、本発明の化合物は JAK3 阻害試験において強い阻害作用を示した。実施例 1, 3, 30, 34, 35, 44, 46, 48, 49, 51, 54, 76, 77, 78, 82, 83, 86, 112, 121, 136, 137, 140, 148, 149, 158 及び 159 の化合物は、特に強い阻害作用を示した。

30

【産業上の利用可能性】

【0247】

以上で説明したように、式 (1) で表される含窒素二環性化合物、又はその製薬学的に許容される塩は、臓器移植における拒絶反応、自己免疫疾患、アレルギー疾患、悪性腫瘍等の治療薬又は予防薬として利用しうる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04

(72)発明者 小宮 正文

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 戸崎 慎也

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 磯部 義明

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C072 MM03 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA55 ZA94 ZB08
ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZC35