

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-526911

(P2008-526911A)

(43) 公表日 平成20年7月24日(2008.7.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)	
C07D 473/16 (2006.01)	C07D 473/16	CSP	4C086
A61K 31/52 (2006.01)	A61K 31/52		4H006
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 1/04		
A61P 1/12 (2006.01)	A61P 1/12		
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-550752 (P2007-550752)
 (86) (22) 出願日 平成18年1月12日 (2006.1.12)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年9月12日 (2007.9.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/000217
 (87) 国際公開番号 W02006/074925
 (87) 国際公開日 平成18年7月20日 (2006.7.20)
 (31) 優先権主張番号 0500785.1
 (32) 優先日 平成17年1月14日 (2005.1.14)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
 ユトラーセ 35
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稜

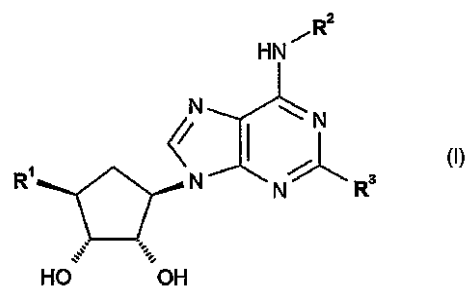
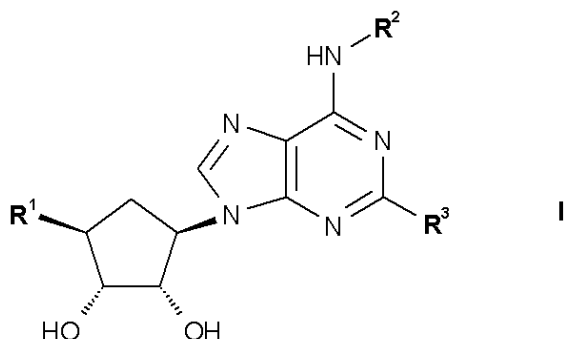
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 A_{2A}受容体アゴニストとしてのプリン誘導体

(57) 【要約】

遊離形または塩形の、式 I

【化 1】



〔式中、R¹、R²およびR³は明細書に記載の意味を有する。〕

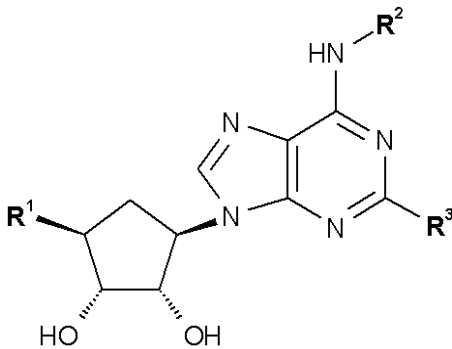
の化合物は、アデノシンA_{2A}受容体の活性化が仲介する状態、とりわけ炎症性または閉塞性気道疾患の処置に有用である。該化合物を含む医薬組成物および該化合物の製造法も記載する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離形または塩形の、式 I

【化 1】



I

10

〔式中、

R¹ は、1 個から 4 個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される 1 個から 4 個のさらなるヘテロ原子を含む、N - 結合した 3 から 10 員ヘテロ環式基であり、該基はオキシ、C₁ - C₈ - アルコキシ、C₆ - C₁₀ - アリール、R⁴ または所望によりヒドロキシで置換された C₁ - C₈ - アルキルで所望により置換されており、

20

R² は水素または、所望によりヒドロキシもしくは C₆ - C₁₀ - アリールで置換された C₁ - C₈ - アルキルであり、

R³ は水素、ハロ、C₂ - C₈ - アルケニル、C₂ - C₈ - アルキニルまたは C₁ - C₈ - アルコキシカルボニルであるか、

または R³ は、所望によりアミノ、ヒドロキシ、C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシ、- SO₂ - C₆ - C₁₀ - アリールまたは - NH - C(=O) - NH - R⁶ で置換された C₃ - C₈ - シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

または R³ は、所望によりヒドロキシ、C₁ - C₈ - アルキルまたは C₁ - C₈ - アルコキシカルボニルで置換された R⁴、- R⁴ - C₇ - C₁₄ - アラルキルまたは C₅ - C₁₅ - 炭素環式基で置換されたアミノであるか、

30

または R³ は、所望により R⁵ で置換されたアミノカルボニルであるか、

または R³ は、ヒドロキシ、R⁵、アミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノ、- NH - C(=O) - C₁ - C₈ - アルキル、- NH - SO₂ - C₁ - C₈ - アルキル、- NH - C(=O) - NH - R⁶、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₈ - アルキル - R⁵、C₅ - C₁₅ - 炭素環式基で、または所望により C₆ - C₁₀ - アリールオキシで置換された C₆ - C₁₀ - アリールで所望により置換された C₁ - C₈ - アルキルアミノであるか、

または R³ は 1 個から 4 個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される 1 個から 4 個のさらなるヘテロ原子を含む、N - 結合した 3 から 10 員ヘテロ環式基であり、該基は所望によりハロ、ヒドロキシル、カルボキシ、- C(=NH)NH₂ または C₁ - C₄ - アルコキシカルボニルで置換された、アミノ、C₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - アルコキシ、C₁ - C₈ - アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノ、R⁴、- R⁴ - C(=O) - C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシ、- NH - C(=O) - NH - R⁶、- NH - C(=O) - C₁ - C₈ - アルコキシ、- NH - C(=O) - C₃ - C₈ - シクロアルキル、- NH - SO₂ - C₁ - C₈ - アルキル、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - R⁴、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - R⁴ - C₆ - C₁₀ - アリール、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - ジ(C₁ - C₄ - アルキル)アミノ、- NH - C(=O) - NH - C₆ - C₁₀ - アリール - R⁴、- NH - C(=O) - NH - C₆ - C₁₀ - アリール - SO₂ NH₂、- NH - C(=O) - NH - R⁶ - C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシまたは - NH - C(=O) - NH - C₇ - C₁₄ - アラルキルで所望により置換されているか、

40

50

または R³ は C₁ - C₈ - アルキルアミノカルボニルまたは C₃ - C₈ - シクロアルキルアミノカルボニルであり、いずれの場合も、所望によりアミノ、C₁ - C₈ - アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-C₁ - C₄ - アルキル-ジ(C₁ - C₄ - アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-C₁ - C₄ - アルキル-R⁴-C₇-C₁₄-アラルキル、-NH-C(=O)-NH-R⁶、-NH-C(=O)-NH-C₁-C₈-アルキル、-NH-C(=O)-NH-C₁-C₈-アルキルアミノ、-NH-C(=O)-NH-ジ(C₁ - C₄ - アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-NH-C₇-C₁₄-アラルキルまたは -NH-C(=O)-NH-R⁶-C₇-C₁₄-アラルキルオキシで置換されており；

R⁴ および R⁵ は、互いに独立して、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R⁶ は、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは所望により窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基で置換されている。]

の化合物。

【請求項2】

R¹ が1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環式基であり、該基はオキソ、C₆ - C₁₀ - アリールまたは所望によりヒドロキシで置換されたC₁ - C₈ - アルキルで所望により置換されており；

R² が、水素、または所望により1箇所もしくは2箇所をヒドロキシで、または所望により1箇所もしくは2箇所をヒドロキシで置換されたC₆ - C₁₀ - アリールで置換されたC₁ - C₈ - アルキルであり；

R³ が八口、C₂ - C₈ - アルキニルまたはC₁ - C₈ - アルコキシカルボニルであるか、

またはR³ が所望によりアミノ、ヒドロキシ、C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシまたは -NH-C(=O)-NH-R⁶ で置換されたC₃ - C₈ - シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

またはR³ が所望によりヒドロキシまたはC₁ - C₈ - アルコキシカルボニルで置換されたR⁴、-R⁴-C₇-C₁₄-アラルキルまたはC₅-C₁₅-炭素環式基で置換されたアミノであるか、

またはR³ が所望によりR⁵ で置換されたアミノカルボニルであるか、

またはR³ が所望によりC₆ - C₁₀ - アリールオキシで置換されたヒドロキシ、R⁵、-NH-C(=O)-C₁ - C₈ - アルキル、-NH-SO₂-C₁ - C₈ - アルキル、-NH-C(=O)-NH-R⁶、C₅ - C₁₅ - 炭素環式基またはC₆ - C₁₀ - アリールで所望により置換されたC₁ - C₈ - アルキルアミノであるか、

またはR³ が1個または2個の環窒素原子を含むN-結合した5員ヘテロ環式基であり、該基は所望により八口、ヒドロキシル、カルボキシ、-C(=NH)NH₂またはC₁ - C₄ - アルコキシカルボニルで置換されたアミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノ、R⁴

、
-R⁴-C(=O)-C₇-C₁₄-アラルキルオキシ、-NH-C(=O)-NH-R⁶、
-NH-C(=O)-C₁-C₈-アルコキシ、-NH-C(=O)-C₃-C₈-シクロアルキル、-NH-SO₂-C₁-C₈-アルキル、-NH-C(=O)-NH-C₁-C₄-アルキル-R⁴、
-NH-C(=O)-NH-C₁-C₄-アルキル-R⁴-C₆-C₁₀-アリール、
-NH-C(=O)-NH-C₁-C₄-アルキル-ジ(C₁ - C₄ - アルキル)アミノ、
-NH-C(=O)-NH-C₆-C₁₀-アリール-R⁴、
-NH-C(=O)-NH-C₆-C₁₀-アリール-SO₂NH₂、
または -NH-C(=O)-NH-C₇-C₁₄-アラルキルで所望により置換されているか、

またはR³ がC₁ - C₈ - アルキルアミノカルボニルまたはC₃ - C₈ - シクロアルキル

10

20

30

40

50

アミノカルボニルであり、いずれの場合も所望によりアミノ、 $-NH-C(=O)-ジ(C_1-C_8-アルキル)アミノ$ 、 $-NH-C(=O)-C_1-C_4-アルキル-ジ(C_1-C_4-アルキル)アミノ$ 、 $-NH-C(=O)-C_1-C_4-アルキル-R^4-C_7-C_{14}-アラルキル$ 、 $-NH-C(=O)-NH-R^6$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-アルキル$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-アルキルアミノ$ 、 $-NH-C(=O)-NH-ジ(C_1-C_4-アルキル)アミノ$ 、または $-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-アラルキル$ で置換されており；

R^4 および R^5 が、互いに独立して、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R^6 が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは所望により窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基で置換されている、

請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が1個から4個の環窒素原子を含むN-結合した5から6員ヘテロ環式基であり、該基はオキソ、フェニル、メチル、エチルで、またはヒドロキシで置換されたメチルで所望により置換されており；

R^2 が、水素または所望により1箇所もしくは2箇所をヒドロキシで、または所望により1箇所もしくは2箇所をヒドロキシで置換されたフェニルで置換された $C_1-C_8-アルキル$ であるか；

R^3 が八口、 $C_2-C_6-アルキニル$ または $C_1-C_4-アルコキシカルボニル$ であるか、

または R^3 が所望によりアミノ、ヒドロキシ、 $C_7-C_{10}-アラルキルオキシ$ または $-NH-C(=O)-NH-R^6$ で置換された $C_3-C_6-シクロアルキル$ で所望により置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望によりヒドロキシまたは $C_1-C_4-アルコキシカルボニル$ で置換された R^4 、 $-R^4-ベンジル$ または $C_5-C_{15}-炭素環式基$ で置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望により R^5 で置換されたアミノカルボニルであるか、

または R^3 がヒドロキシ、 R^5 、 $-NH-C(=O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-NH-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-NH-C(=O)-NH-R^6$ 、 $C_5-C_{15}-炭素環式基$ で、または所望によりフェノキシで置換されたフェニルで所望により置換された $C_1-C_4-アルキルアミノ$ であるか、

または R^3 がN-結合した1個の環窒素原子を含む5員ヘテロ環式基であり、該基は所望により八口、ヒドロキシル、カルボキシ、 $-C(=NH)NH_2$ または $C_1-C_4-アルコキシカルボニル$ で置換されたアミノ、 $ジ(C_1-C_4-アルキル)アミノ$ 、 R^4 、 $-R^4-C(=O)-ベンジルオキシ$ 、 $-NH-C(=O)-NH-R^6$ 、 $-NH-C(=O)-C_1-C_4-アルコキシ$ 、 $-NH-C(=O)-C_3-C_6-シクロアルキル$ 、 $-NH-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-アルキル-R^4$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-アルキル-R^4-フェニル$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-アルキル-ジ(C_1-C_4-アルキル)アミノ$ 、 $-NH-C(=O)-NH-フェニル-R^4$ 、 $-NH-C(=O)-NH-フェニル-SO_2NH_2$ 、または $-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{10}-アラルキル$ で所望により置換されているか、

または R^3 が $C_1-C_4-アルキルアミノカルボニル$ または $C_3-C_6-シクロアルキルアミノカルボニル$ であり、いずれの場合も、所望によりアミノ、 $-NH-C(=O)-ジ(C_1-C_4-アルキル)アミノ$ 、 $-NH-C(=O)-C_1-C_4-アルキル-ジ(C_1-C_4-アルキル)アミノ$ 、 $-NH-C(=O)-C_1-C_4-アルキル-R^4-ベンジル$ 、 $-NH-C(=O)-NH-R^6$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-アルキルアミノ$ 、 $-NH-C(=O)-NH-ジ(C_1-$

10

20

30

40

50

C₄-アルキル)アミノ、または -NH-C(=O)-NH-ベンジルで置換されており；
R⁴ および R⁵ が、互いに独立して、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少
なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R⁶ が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を
含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは所望により窒素、酸素および硫黄から成る
群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基で置換
されている、

請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R¹ が1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選
択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環
式基であり、該基はオキシ、C₁-C₈-アルコキシ、C₆-C₁₀-アリール、R⁴ また
は所望によりヒドロキシで置換されたC₁-C₈-アルキルで所望により置換されてお
り；

R² が水素または所望によりヒドロキシもしくはC₆-C₁₀-アリールで置換されたC
₁-C₈-アルキルであり；

R³ が水素、ハロ、C₂-C₈-アルケニル、C₂-C₈-アルキニルまたはC₁-C₈
-アルコシカルボニルであるか、

またはR³ が所望によりアミノ、ヒドロキシ、C₇-C₁₄-アラルキルオキシ、-SO
₂-C₆-C₁₀-アリールまたは-NH-C(=O)-NH-R⁶ で置換されたC₃-C
₈-シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

またはR³ が所望によりヒドロキシ、C₁-C₈-アルキルまたはC₁-C₈-アルコキ
シカルボニルで置換されたC₅-C₁₅-炭素環式基で置換されたアミノであるか、

またはR³ が所望によりR⁵ で置換されたアミノカルボニルであるか、

またはR³ がヒドロキシ、R⁵、アミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、-NH-C
(=O)-C₁-C₈-アルキル、-NH-SO₂-C₁-C₈-アルキル、-NH-C(=O)-NH-R⁶、
-NH-C(=O)-NH-C₁-C₈-アルキル-R⁵、C₅-C

₁₅-炭素環式基で、または所望によりC₆-C₁₀-アリールオキシで置換されたC₆
-C₁₀-アリールで所望により置換されたC₁-C₈-アルキルアミノであるか、

またはR³ が1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群か
ら選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテ
ロ環式基であり、該基はアミノ、C₁-C₈-アルキルまたはC₁-C₈-アルコキシ、
C₁-C₈-アルキルアミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-N
H-R⁶、-NH-C(=O)-NH-C₇-C₁₄-アラルキルまたは-NH-C(=O)
-NH-R⁶-C₇-C₁₄-アラルキルオキシで所望により置換されているか；

またはR³ がC₁-C₈-アルキルアミノカルボニルまたはC₃-C₈-シクロアルキル
アミノカルボニルであり、いずれの場合も、所望によりアミノ、C₁-C₈-アルキルア
ミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-NH-R⁶、

-NH-C(=O)-NH-C₇-C₁₄-アラルキルまたは-NH-C(=O)-NH-R
₆-C₇-C₁₄-アラルキルオキシで置換されており；

R⁴ および R⁵ が、互いに独立して、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少
なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R⁶ が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を
含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは、所望により窒素、酸素および硫黄から成
る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基で置
換されている、

請求項1記載の化合物。

【請求項5】

R¹ が1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選
択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環

10

20

30

40

50

式基であり、該基はオキソ、 $C_6 - C_{10}$ -アリアルまたは所望によりヒドロキシで置換された $C_1 - C_8$ -アルキルで所望により置換されており；

R^2 が水素または所望によりヒドロキシもしくは $C_6 - C_{10}$ -アリアルで置換された $C_1 - C_8$ -アルキルであり；

R^3 がハロ、 $C_2 - C_8$ -アルキニルまたは $C_1 - C_8$ -アルコキシカルボニルであるか、

または R^3 が所望によりアミノ、ヒドロキシ、 $C_7 - C_{14}$ -アラルキルオキシまたは $-NH - C(=O) - NH - R^6$ で置換された $C_3 - C_8$ -シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望によりヒドロキシまたは $C_1 - C_8$ -アルコキシカルボニルで置換された $C_5 - C_{10}$ -炭素環式基で置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望により R^5 で置換されたアミノカルボニルであるか、

または R^3 がヒドロキシ、 R^5 、 $-NH - C(=O) - C_1 - C_8$ -アルキル、 $-NH - SO_2 - C_1 - C_8$ -アルキル、 $-NH - C(=O) - NH - R^6$ 、 $C_5 - C_{10}$ -炭素環式基で、または所望により $C_6 - C_{10}$ -アリアルオキシで置換された $C_6 - C_{10}$ -アリアルで所望により置換された $C_1 - C_8$ -アルキルアミノであるか、

または R^3 が1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環式基であり、該基はアミノまたは $-NH - C(=O) - NH - R^6$ で所望により置換されているか、

または R^3 が所望によりアミノ、 $-NH - C(=O) - NH - R^6$ または $-NH - C(=O) - NH - C_7 - C_{14}$ -アラルキルで置換された $C_1 - C_8$ -アルキルアミノカルボニルであり；

R^5 が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R^6 が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは所望により窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基で置換されている、

請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R^1 が1個から4個の環窒素原子を含むN-結合した5から6員ヘテロ環式基であり、該基はオキソ、 $C_6 - C_8$ -アリアルで、または所望によりヒドロキシで置換された $C_1 - C_4$ -アルキルで所望により置換されており；

R^2 が水素または所望によりヒドロキシもしくは $C_6 - C_8$ -アリアルで置換された $C_1 - C_4$ -アルキルであり；そして

R^3 がハロ、 $C_2 - C_6$ -アルキニルまたは $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニルであるか、

または R^3 が所望によりアミノ、ヒドロキシ、 $C_7 - C_{10}$ -アラルキルオキシまたは $-NH - C(=O) - NH - R^6$ で置換された $C_3 - C_6$ -シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望によりヒドロキシまたは $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニルで置換された $C_5 - C_{15}$ -炭素環式基で置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望により R^5 で置換されたアミノカルボニルであるか、

または R^3 がヒドロキシ、 R^5 、 $-NH - C(=O) - C_1 - C_4$ -アルキル、 $-NH - SO_2 - C_1 - C_4$ -アルキル、 $-NH - C(=O) - NH - R^6$ 、 $C_5 - C_{15}$ -炭素環式基で、または、所望により $C_6 - C_8$ -アリアルオキシで置換された $C_6 - C_8$ -アリアルで所望により置換された $C_1 - C_4$ -アルキルアミノであるか、

または R^3 が所望によりアミノで置換されたピロリジニルであるか、

または R^3 が1個から4個の環窒素原子を含むN-結合した5から6員ヘテロ環式基であ

10

20

30

40

50

り、該基はアミノまたは $-NH-C(=O)-NH-R^6$ で所望により置換されているか、または R^3 が所望によりアミノ、 $-NH-C(=O)-NH-R^6$ または $-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{10}$ -アラルキルで置換された C_1-C_4 -アルキルアミノカルボニルであり；

R^5 が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R^6 が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは所望により窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基で置換されている、

請求項5記載の化合物。

【請求項7】

実質的に実施例の一つに記載の、式Iの化合物。

【請求項8】

医薬として使用するための、請求項1から7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または鎮咳性医薬物質と組み合わせた、請求項1から7のいずれかに記載の化合物(該化合物および該医薬物質は、同一または異なる医薬組成物中に存在する)。

【請求項10】

活性成分として請求項1から7のいずれかに記載の化合物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項11】

アデノシン A_{2A} 受容体の活性化が仲介する状態の処置用薬剤の製造のための、請求項1から7のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項12】

炎症性または閉塞性気道疾患の処置用薬剤の製造のための、請求項1から7のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項13】

遊離形または塩形の請求項1記載の式Iの化合物の製造法であって、

(i)(A) R^3 が所望によりアミノ、ヒドロキシ、 C_7-C_{14} -アラルキルオキシ、 $-SO_2-C_6-C_{10}$ -アリールまたは $-NH-C(=O)-NH-R^6$ で置換された C_3-C_8 -シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望によりヒドロキシ、 C_1-C_8 -アルキルまたは C_1-C_8 -アルコキシカルボニルで置換された R^4 、 $-R^4-C_7-C_{14}$ -アラルキルまたは C_5-C_{15} -炭素環式基で置換されたアミノであるか、

または R^3 がヒドロキシ、 R^5 、アミノ、ジ(C_1-C_8 -アルキル)アミノ、 $-NH-C(=O)-C_1-C_8$ -アルキル、 $-NH-SO_2-C_1-C_8$ -アルキル、 $-NH-C(=O)-NH-R^6$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8$ -アルキル- R^5 、 C_5-C_{15} -炭素環式基で、または所望により C_6-C_{10} -アリールオキシで置換された C_6-C_{10} -アリールで所望により置換された C_1-C_8 -アルキルアミノであるか、

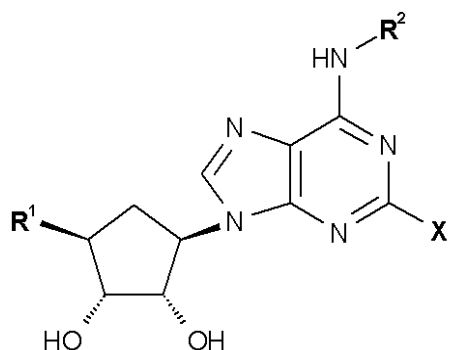
または R^3 が1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環式基であり、該基は所望により八口、ヒドロキシル、カルボキシ、 $-C(=NH)NH_2$ または C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで置換されたアミノ、 C_1-C_8 -アルキル、

C_1-C_8 -アルコキシ、 C_1-C_8 -アルキルアミノ、ジ(C_1-C_8 -アルキル)アミノ、 R^4 、 $-R^4-C(=O)-C_7-C_{14}$ -アラルキルオキシ、 $-NH-C(=O)-NH-R^6$ 、 $-NH-C(=O)-C_1-C_8$ -アルコキシ、 $-NH-C(=O)-C_3-C_8$ -シクロアルキル、 $-NH-SO_2-C_1-C_8$ -アルキル、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4$ -アルキル- R^4 、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4$ -アルキル- R^4

30
40
50

- C₆ - C₁₀ - アリール、 - NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - ジ(C₁ - C₄ - アルキル)アミノ、 - NH - C(=O) - NH - C₆ - C₁₀ - アリール - R⁴、
 - NH - C(=O) - NH - C₆ - C₁₀ - アリール - SO₂NH₂、 - NH - C(=O) - NH - R⁶ - C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシまたは - NH - C(=O) - NH - C₇ - C₁₄ - アラルキルで所望により置換されている式 I の化合物の製造のために、
 式 II

【化 2】

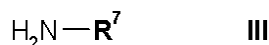


II

10

〔式中、R¹ および R² は、上記で定義の通りであり、そして X はハロである。〕
 の化合物、またはその保護形と、式 III

【化 3】



20

の化合物または式 IV

【化 4】



〔式中、R⁷ は所望によりアミノ、ヒドロキシ、C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシ、- SO₂ - C₆ - C₁₀ - アリールまたは - NH - C(=O) - NH - R⁶ で置換された C₃ - C₈ - シクロアルキルであるか、

または R⁷ は所望によりヒドロキシ、C₁ - C₈ - アルキルまたは C₁ - C₈ - アルコキシカルボニルで置換された R⁴、- R⁴ - C₇ - C₁₄ - アラルキルまたは C₅ - C₁₅ - 炭素環式基であるか、

または R⁷ はヒドロキシ、R⁵、アミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノ、- NH - C(=O) - C₁ - C₈ - アルキル、- NH - SO₂ - C₁ - C₈ - アルキル、- NH - C(=O) - NH - R⁶、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₈ - アルキル - R⁵、C₅ - C₁₅ - 炭素環式基で、または所望により C₆ - C₁₀ - アリールオキシで置換された C₆ - C₁₀ - アリールで所望により置換された C₁ - C₈ - アルキルであり、

そして T は 1 個から 4 個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される 1 個から 4 個のさらなるヘテロ原子を含む、N - 結合した 3 から 10 員ヘテロ環式基であり、該基は所望によりハロ、ヒドロキシル、カルボキシ、- C(=NH)NH₂

または C₁ - C₄ - アルコキシカルボニルで置換されたアミノ、C₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - アルコキシ、C₁ - C₈ - アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノ、R⁴、

- R⁴ - C(=O) - C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシ、- NH - C(=O) - NH - R⁶、
 - NH - C(=O) - C₁ - C₈ - アルコキシ、- NH - C(=O) - C₃ - C₈ - シクロアルキル、- NH - SO₂ - C₁ - C₈ - アルキル、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄

- アルキル - R⁴、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - R⁴ - C₆ - C₁₀ - アリール、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - ジ(C₁ - C₄ - アルキル)アミノ、- NH - C(=O) - NH - C₆ - C₁₀ - アリール - R⁴、- NH - C(=O) - NH - C₆ - C₁₀ - アリール - SO₂NH₂、- NH - C(=O) - NH - R⁶ -

30

40

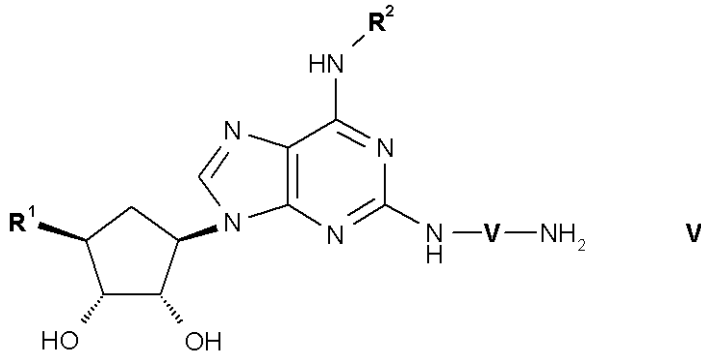
50

C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシまたは - NH - C(=O) - NH - C₇ - C₁₄ - アラルキルで所望により置換されている]

の化合物のいずれかと反応させるか;

(B) R³ が - NH - C(=O) - C₁ - C₈ - アルキルで置換された C₁ - C₈ - アルキルアミノまたは C₃ - C₈ - シクロアルキルである式 I の化合物の製造のために、式 V

【化 5】

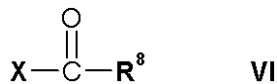


10

[式中、R¹ および R² は請求項 1 で定義の通りであり、そして V は C₁ - C₈ - アルキレンまたは C₃ - C₈ - シクロアルキルである。]

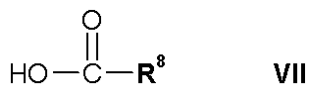
の化合物と、式 VI

【化 6】



の化合物、または式 VII

【化 7】



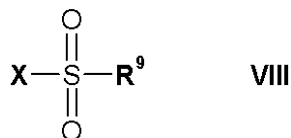
[式中、X はハロゲン、好ましくはクロロであり、そして R⁸ は C₁ - C₈ - アルキルである。]

30

の amid 形成誘導体を、塩基の存在下反応させるか;

(C) R³ が - NH - SO₂ - C₁ - C₈ - アルキルで置換された C₁ - C₈ - アルキルアミノである式 I の化合物の製造のために、R¹ および R² が上記で定義の通りであり、そして V が C₁ - C₈ - アルキレンである式 IV の化合物と、式 VIII

【化 8】



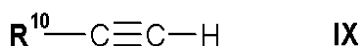
[式中、X はハロゲン、好ましくはクロロであり、そして R⁹ は C₁ - C₈ - アルキルである。]

40

の化合物を、塩基の存在下反応させるか;

(D) R³ が C₂ - C₈ - アルキニルである式 I の化合物の製造のために、R¹ および R² が請求項 1 で定義の通りである式 II の化合物またはその保護形を、式 IX

【化 9】



[式中、R¹⁰ は C₁ - C₈ - アルキルである。]

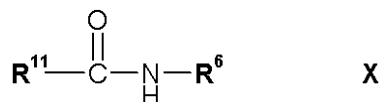
の化合物と、塩基および触媒の存在下で反応させるか;

(E) R³ が - NH - C(=O) - NH - R⁶ で置換された C₃ - C₈ - シクロアルキルで置

50

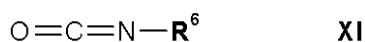
換されたアミノであるか、または R^3 が $-NH-C(=O)-NH-R^6$ で置換された $C_1 - C_8$ - アルキルアミノであり、ここで、 R^6 が請求項 1 で定義の通りである式 I の化合物の製造のために、 R^1 、 R^2 および V が請求項 1 で定義の通りである式 V の化合物を、式 X

【化 1 0】



の化合物または式 XI

【化 1 1】

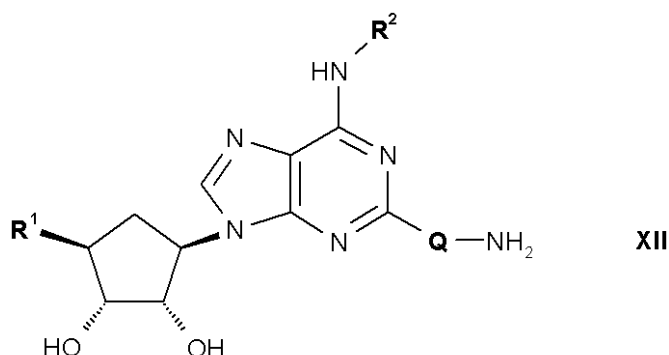


〔式中、 R^{11} は窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員ヘテロ環式環であり、そして R^6 は請求項 1 で定義の通りである。〕

の化合物のいずれかと反応させるか；

(F) R^3 が 1 個から 4 個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される 1 個から 4 個のさらなるヘテロ原子を含む、N - 結合した 3 から 10 員ヘテロ環式基であり、該基が $-NH-C(=O)-NH-R^6$ で置換されており、ここで、 R^6 が請求項 1 で定義の通りである式 I の化合物の製造のために、式 XII

【化 1 2】

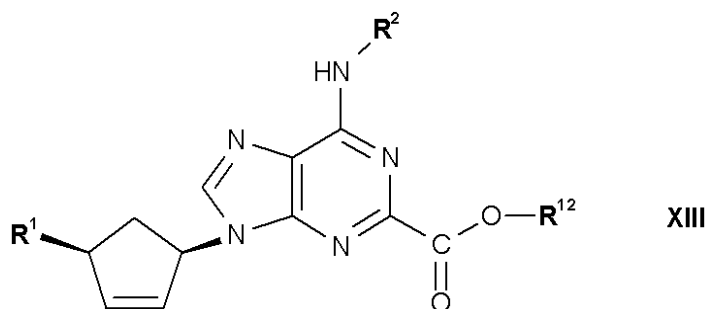


〔式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 で定義の通りであり、そして Q は 1 個から 4 個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される 1 個から 4 個のさらなるヘテロ原子を含む、N - 結合した 3 から 10 員ヘテロ環式基である。〕

の化合物を、式 X の化合物または式 XI の化合物 (式中、 R^6 および R^{11} は請求項 1 で定義の通りである) のいずれかと反応させるか；

(G) R^3 が $C_1 - C_8$ - アルコキシカルボニルである式 I の化合物の製造のために、式 XII

【化 1 3】



〔式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 で定義の通りであり、そして R^{12} は $C_1 - C_8$ - アルキルである。〕

10

20

30

40

50

の化合物をジヒドロキシル化するか；

(H) R^3 が $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ - カルボニルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノカルボニルであり、いずれの場合も所望によりアミノで置換されているか、または R^3 が所望により R^5 で置換されたアミノカルボニルである式 I の化合物の製造のために、式 XIII の化合物(式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 で定義の通りであり、そして $R^{1,2}$ は $C_1 - C_8$ - アルキルである)と、式 XIV

【化 1 4】

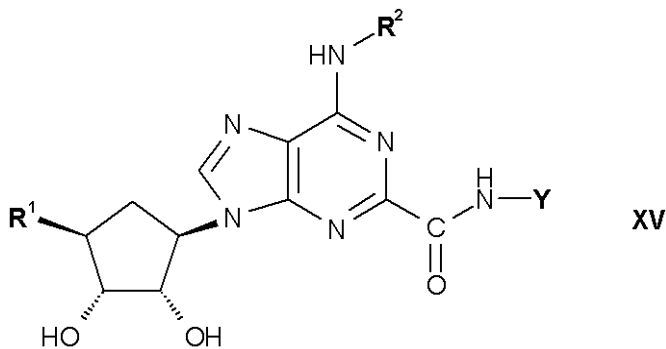


[式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 で定義の通りであり、そして Y は $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルであり、いずれの場合も所望によりアミノで置換されているか、または Y は R^5 である。] 10

の化合物を反応させるか；または

(I) R^3 が $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ - カルボニルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノカルボニルであり、いずれの場合も $-NH-C(=O)-NH-R^6$ で置換されており、ここで、 R^6 が請求項 1 で定義の通りである式 I の化合物の製造のために、式 XV

【化 1 5】



20

[式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 で定義の通りであり、そして Y は $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルであり、いずれの場合もアミノで置換されているか、または Y は R^5 、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルである。] 30

の化合物を、塩基の存在下、式 X の化合物または式 XI の化合物(式中、 $R^{1,1}$ は窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員ヘテロ環式環であり、そして R^6 は請求項 1 で定義の通りである)の化合物と反応させ；そして

(ii) 何らかの保護基を除去し、得られる式 I の化合物を遊離形または塩形で回収する工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

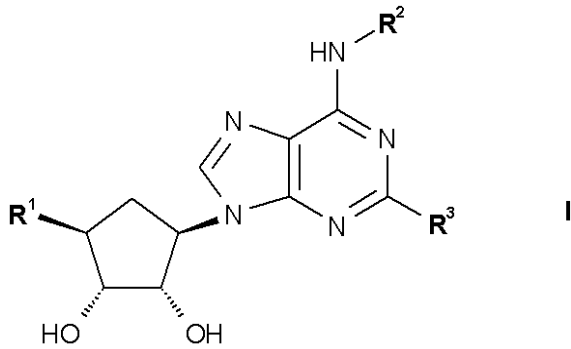
本発明は、有機化合物、その製造および医薬としての使用に関する。 40

【発明の開示】

【0002】

一つの局面において、本発明は、遊離形または塩形の、式 I

【化 1】



10

〔式中、

R¹ は、1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環式基、該基はオキシ、C₁-C₈-アルコキシ、C₆-C₁₀-アリール、R⁴または所望によりヒドロキシで置換されたC₁-C₈-アルキルで所望により置換されており、

R² は水素または所望によりヒドロキシもしくはC₆-C₁₀-アリールで置換されたC₁-C₈-アルキルであり、

R³ は水素、ハロ、C₂-C₈-アルケニル、C₂-C₈-アルキニルまたはC₁-C₈-アルコキシカルボニルであるか、

20

またはR³ は、所望によりアミノ、ヒドロキシ、C₇-C₁₄-アラルキルオキシ、-SO₂-C₆-C₁₀-アリールまたは-NH-C(=O)-NH-R⁶で置換されたC₃-C₈-シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

またはR³ は、所望によりヒドロキシ、C₁-C₈-アルキルまたはC₁-C₈-アルコキシカルボニルで置換されたR⁴、-R⁴-C₇-C₁₄-アラルキルまたはC₅-C₁₅-炭素環式基で置換されたアミノであるか、

またはR³ は、所望によりR⁵で置換されたアミノカルボニルであるか、

またはR³ は、ヒドロキシ、R⁵、アミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-C₁-C₈-アルキル、-NH-SO₂-C₁-C₈-アルキル、-NH-C(=O)-NH-R⁶、-NH-C(=O)-NH-C₁-C₈-アルキル-R⁵、C₅-C₁₅-炭素環式基または所望によりC₆-C₁₀-アリールオキシ置換されたC₆-C₁₀-アリールで所望により置換されたC₁-C₈-アルキルアミノであるか、

30

またはR³ は1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環式基であり、該基は所望によりハロ、ヒドロキシル、カルボキシ、-C(=NH)NH₂またはC₁-C₄-アルコキシカルボニルで置換された、アミノ、C₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-アルコキシ、C₁-C₈-アルキルアミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、R⁴、-R⁴-C(=O)-C₇-C₁₄-アラルキルオキシ、-NH-C(=O)-NH-R⁶、-NH-C(=O)-C₁-C₈-アルコキシ、-NH-C(=O)-C₃-C₈-シクロアルキル、-NH-SO₂-C₁-C₈-アルキル、-NH-C(=O)-NH-C₁-C₄-アルキル-R⁴、-NH-C(=O)-NH-C₁-C₄-アルキル-R⁴-C₆-C₁₀-アリール、-NH-C(=O)-NH-C₁-C₄-アルキル-ジ(C₁-C₄-アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-NH-C₆-C₁₀-アリール-R⁴、-NH-C(=O)-NH-C₆-C₁₀-アリール-SO₂NH₂、-NH-C(=O)-NH-R⁶-C₇-C₁₄-アラルキルオキシまたは-NH-C(=O)-NH-C₇-C₁₄-アラルキルで所望により置換されているか、

40

またはR³ はC₁-C₈-アルキルアミノカルボニルまたはC₃-C₈-シクロアルキルアミノカルボニルであり、いずれの場合も、所望によりアミノ、C₁-C₈-アルキルアミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-C₁-C₄-アルキル-ジ(C₁-C₄-アルキル)アミノ、

50

- NH - C(=O) - C₁ - C₄ - アルキル - R⁴ - C₇ - C₁₄ - アラルキル、 - NH - C(=O) - NH - R⁶、 - NH - C(=O) - NH - C₁ - C₈ - アルキル、 - NH - C(=O) - NH - C₁ - C₈ - アルキルアミノ、 - NH - C(=O) - NH - ジ(C₁ - C₄ - アルキル)アミノ、 - NH - C(=O) - NH - C₇ - C₁₄ - アラルキルまたは - NH - C(=O) - NH - R⁶ - C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシで置換されており；

R⁴ および R⁵ は、互いに独立して、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R⁶ は窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは所望により窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基で置換されている。]

の化合物を提供する。

【0003】

本明細書で使用する用語は、下記の意味を有する：

“所望により置換されている”は、言及されている気が、1箇所以上を、その前に挙げたラジカルの任意の1個または任意の組み合わせで置換できることを意味する。

【0004】

ここで使用する“1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環式基”は、式Iの化合物のシクロペンチル部分に環窒素原子を介して結合している。このN-結合した3から10員ヘテロ環式基は、1個、2個、3個または4個の環窒素原子を含む結合に結合している、例えば飽和または飽和、単環式または二環式ヘテロ環式基であり得る。好ましくはN-結合した3から10員ヘテロ環式基は、1個から4個の環窒素原子を含むN-結合した5から6員ヘテロ環式基であり、とりわけN-結合したピラゾリル、N-結合したテトラゾリル、N-結合したトリアゾリルまたはN-結合したピリジニルである。

【0005】

ここで使用する“ハロ”または“ハロゲン”はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る。好ましくはハロは塩素である。

ここで使用する“C₁ - C₈ - アルキル”は、1個から8個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキルである。好ましくはC₁ - C₈ - アルキルは、C₁ - C₅ - アルキルである。

【0006】

ここで使用する“C₂ - C₈ - アルケニル”は、2個から8個の炭素原子および1個以上の炭素 - 炭素二重結合を含む直鎖または分枝鎖炭化水素鎖である。好ましくはC₂ - C₈ - アルケニルはC₂ - C₄ - アルケニルである。

【0007】

ここで使用する“C₂ - C₈ - アルキニル”は、2個から8個の炭素原子ならびに1個以上の炭素 - 炭素三重結合および所望により1個以上の炭素 - 炭素二重結合を含む、直鎖または分枝鎖炭化水素鎖である。好ましくはC₂ - C₈ - アルキニルはC₂ - C₆ - アルキニルである。

【0008】

ここで使用する“C₁ - C₈ - アルコキシ”は、1個から8個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルコキシである。好ましくはC₁ - C₈ - アルコキシはC₁ - C₄ - アルコキシである。

【0009】

ここで使用する“C₃ - C₈ - シクロアルキル”は、3個から8個の環炭素原子を有するシクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルのような単環式基(これらのいずれの1個以上、通常1個または2個の、C₁ - C₄ - アルキル基で置換され得る)、またはビスクロ

10

20

30

40

50

ヘプチルまたはピシクロオクチルのような二環式基である。好ましくは $C_3 - C_8$ -シクロアルキルは $C_3 - C_6$ -シクロアルキルである。

【0010】

ここで使用する“ $C_1 - C_8$ -アルキルアミノ”および“ジ($C_1 - C_8$ -アルキル)アミノ”は、各々1個または2個の上記で定義の $C_1 - C_8$ -アルキル基(これは同一または異なり得る)で置換されたアミノを意味する。好ましくは $C_1 - C_8$ -アルキルアミノおよびジ($C_1 - C_8$ -アルキル)アミノは、各々 $C_1 - C_4$ -アルキルアミノおよびジ($C_1 - C_4$ -アルキル)アミノである。

【0011】

ここで使用する“ $C_1 - C_8$ -アルキルカルボニル”および“ $C_1 - C_8$ -アルコキシカルボニル”は、炭素原子によりカルボニル基に結合した、各々上記で定義の $C_1 - C_8$ -アルキルまたは $C_1 - C_8$ -アルコキシである。好ましくは $C_1 - C_8$ -アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_8$ -アルコキシカルボニルは、各々 $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニルである。

10

【0012】

ここで使用する“ $C_3 - C_8$ -シクロアルキルカルボニル”は、炭素原子によりカルボニル基に結合した $C_3 - C_8$ -シクロアルキルである。好ましくは $C_3 - C_8$ -シクロアルキルカルボニルは $C_3 - C_5$ -シクロアルキルカルボニルである。

【0013】

ここで使用する“ $C_3 - C_8$ -シクロアルキルアミノ”は、炭素原子でアミノ基の窒素原子に結合した上記で定義の $C_3 - C_8$ -シクロアルキルである。好ましくは $C_3 - C_8$ -シクロアルキルアミノは $C_3 - C_5$ -シクロアルキルアミノである。

20

【0014】

ここで使用する“ $C_6 - C_{10}$ -アリール”は、6個から10個の炭素原子を含む一価炭素環式芳香族基であり、例えば、フェニルのような単環式基またはナフチルのような二環式基であり得る。好ましくは $C_6 - C_{10}$ -アリールは $C_6 - C_8$ -アリール、とりわけフェニルである。

【0015】

ここで使用する“ $C_7 - C_{14}$ -アラルキル”は、上記で定義の $C_6 - C_{10}$ -アリールで置換されたアルキル、例えば上記で定義の $C_1 - C_4$ -アルキルである。好ましくは $C_7 - C_{14}$ -アラルキルは $C_7 - C_{10}$ -アラルキル、とりわけフェニル- $C_1 - C_4$ -アルキルである。

30

【0016】

ここで使用する“ $C_1 - C_8$ -アルキルアミノカルボニル”および“ $C_3 - C_8$ -シクロアルキルアミノカルボニル”は、各々炭素原子でカルボニル基に結合している、上記で定義の $C_1 - C_8$ -アルキルアミノおよび $C_3 - C_8$ -シクロアルキルアミノである。好ましくは $C_1 - C_8$ -アルキルアミノカルボニルおよび $C_3 - C_8$ -シクロアルキル-アミノカルボニルは、各々 $C_1 - C_4$ -アルキルアミノカルボニルおよび $C_3 - C_8$ -シクロアルキルアミノカルボニルである。

【0017】

ここで使用する“ $C_5 - C_{15}$ -炭素環式基”は、5個から15個の環炭素原子を有する炭素環式基、例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルまたはフェニルのような芳香族性または非芳香族性いずれかの単環式基、またはピシクロオクチル、ピシクロノニル、ピシクロデシル、インダニルまたはインデニルのような二環式基であり、また、これらのいずれも1個以上、通常1個または2個の、 $C_1 - C_4$ -アルキル基で置換されていてよい。好ましくは $C_5 - C_{15}$ -炭素環式基は、 $C_5 - C_{10}$ -炭素環式基、とりわけフェニル、シクロヘキシルまたはインダニルである。 $C_5 - C_{15}$ -炭素環式基は、置換されていていなくてもよい。ヘテロ環式環上の好ましい置換基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、アミノカルボニル、ニトロ、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_1 - C_{10}$ -アルコキシおよび $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル

40

50

、とりわけヒドロキシまたはアミノを含む。

【0018】

ここで使用する“窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基”は、例えば、フラニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、イソチアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ペリジニル、ピラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、トリアジニル、オキサジニルまたはチアゾリルのような飽和または不飽和単環式ヘテロ環式基、またはインドリル、インダゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチオフラザニル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニルのような飽和または不飽和二環式ヘテロ環式基であり得る。好ましい単環式ヘテロ環式基は、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピリジニルおよびペリジニルを含む。好ましい二環式ヘテロ環式基は、インドリル、キノリニルおよびベンゾイミダゾリルを含む。5から12員ヘテロ環式基は、置換されていてもいなくてもよい。好ましい置換基はハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$ -アルキル(所望によりヒドロキシで置換されている)、 $C_1 - C_8$ -アルキルスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$ -アルコキシカルボニル、および所望によりアミノカルボニルで置換された $C_1 - C_8$ -アルコキシを含む。とりわけ好ましい置換基は、クロロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_1 - C_8$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシおよび所望によりヒドロキシで置換された $C_1 - C_4$ -アルキルを含む。

10

20

【0019】

ここで使用する“窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基”は、例えば、フラニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、イソチアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ペリジニル、ピラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、トリアジニル、オキサジニルまたはチアゾリルのような飽和または不飽和ヘテロ環式基であり得る。好ましい5または6員ヘテロ環式基は、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピリジニルおよびペリジニルを含む。5または6員ヘテロ環式基は、置換されていてもいなくてもよい。好ましい置換基は、ハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、 $C_1 - C_8$ -アルキル(所望によりヒドロキシで置換されている)、 $C_1 - C_8$ -アルキルスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$ -アルコキシカルボニル、および所望によりアミノカルボニルで置換された $C_1 - C_8$ -アルコキシを含む。とりわけ好ましい置換基は、クロロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、 $C_1 - C_8$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシおよび所望によりヒドロキシで置換された $C_1 - C_4$ -アルキルを含む。

30

【0020】

本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、文脈から他の解釈が必要でない限り、用語“含む”、または“含み”または“含んで”のようなその変形は記載の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を含むことを意図するが、他の全ての整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を除外しないことは理解されよう。

40

【0021】

式Iの化合物において、下記が適するか、または独立してまたは任意の組み合わせで本発明の好ましい局面である：

R^1 は、適当には、オキソ、メチル、エチル、フェニル、またはヒドロキシルで置換されたメチルで所望により一箇所を置換されている、1個、2個、3個または4個の環窒素原子を含むN-結合した5または6員ヘテロ環式基である。しかしながら、 R^1 は好ましくはメチル、エチル、フェニル、またはヒドロキシルで置換されたメチルで1箇所を置換

50

されている 2 個、3 個または 4 個の環窒素原子を含む N - 結合した 5 員ヘテロ環式基である。

【0022】

R² は適当には、水素または、所望により 1 箇所または 2 箇所をヒドロキシで、または所望によりヒドロキシで置換された C₆ - C₈ - アリールで置換された C₁ - C₅ - アルキルである。C₆ - C₈ - アリールは好ましくはフェニルである。しかしながら、R² は好ましくは水素、または所望により 1 箇所または 2 箇所をヒドロキシで、または所望によりヒドロキシで置換されたフェニルで置換された C₂ - C₅ - アルキルである。一つのとりわけ好ましい局面において、R² は 2, 2 - ジフェニル - エチル、2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル、6 - フェネチルまたは 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルである。他のとりわけ好ましい局面において、R² は水素またはプロピルである。

10

【0023】

好ましい、遊離形または塩形の、式 I の化合物は、

R¹ が 1 個から 4 個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される 1 個から 4 個のさらなるヘテロ原子を含む、N - 結合した 3 から 10 員ヘテロ環式基であり、該基はオキソ、C₆ - C₁₀ - アリールまたは所望によりヒドロキシで置換された C₁ - C₈ - アルキルで所望により置換されており；

R² が、水素、または所望により 1 箇所もしくは 2 箇所をヒドロキシで、または所望により 1 箇所もしくは 2 箇所をヒドロキシで置換された C₆ - C₁₀ - アリールで置換された C₁ - C₈ - アルキルであり；

20

R³ がハロ、C₂ - C₈ - アルキニルまたは C₁ - C₈ - アルコキシカルボニルであるか、

または R³ が所望によりアミノ、ヒドロキシ、C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシまたは - NH - C(=O) - NH - R⁶ で置換された C₃ - C₈ - シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

または R³ が所望によりヒドロキシまたは C₁ - C₈ - アルコキシカルボニルで置換された R⁴、- R⁴ - C₇ - C₁₄ - アラルキルまたは C₅ - C₁₅ - 炭素環式基で置換されたアミノであるか、

30

または R³ が所望により R⁵ で置換されたアミノカルボニルであるか、

または R³ がヒドロキシ、R⁵、- NH - C(=O) - C₁ - C₈ - アルキル、- NH - SO₂ - C₁ - C₈ - アルキル、- NH - C(=O) - NH - R⁶、C₅ - C₁₅ - 炭素環式基で、または所望により C₆ - C₁₀ - アリールオキシで置換された C₆ - C₁₀ - アリールで所望により置換された C₁ - C₈ - アルキルアミノであるか、

または R³ が 1 個または 2 個の環窒素原子を含む N - 結合した 5 員ヘテロ環式基であり、該基は所望によりハロ、ヒドロキシル、カルボキシ、- C(=NH)NH₂ または C₁ - C₄ - アルコキシカルボニルで置換されたアミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノ、R⁴、- R⁴ - C(=O) - C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシ、- NH - C(=O) - NH - R⁶、- NH - C(=O) - C₁ - C₈ - アルコキシ、- NH - C(=O) - C₃ - C₈ - シクロアルキル、- NH - SO₂ - C₁ - C₈ - アルキル、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - R⁴、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - R⁴ - C₆ - C₁₀ - アリール、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - ジ(C₁ - C₄ - アルキル)アミノ、- NH - C(=O) - NH - C₆ - C₁₀ - アリール - R⁴、- NH - C(=O) - NH - C₆ - C₁₀ - アリール - SO₂ NH₂、または - NH - C(=O) - NH - C₇ - C₁₄ - アラルキルで所望により置換されているか、

40

または R³ が C₁ - C₈ - アルキルアミノカルボニルまたは C₃ - C₈ - シクロアルキルアミノカルボニルであり、いずれの場合も、所望によりアミノ、- NH - C(=O) - ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノ、- NH - C(=O) - C₁ - C₄ - アルキル - ジ(C₁ - C₄ - アルキル)アミノ、- NH - C(=O) - C₁ - C₄ - アルキル - R⁴ - C₇ - C₁₄ - アラルキル、- NH - C(=O) - NH - R⁶、- NH - C(=O) - NH - C₁ - C₈ -

50

アルキル、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8$ -アルキルアミノ、 $-NH-C(=O)-NH$ -ジ(C_1-C_4 -アルキル)アミノ、または $-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}$ -アラルキルで置換されており；

R^4 および R^5 が、互いに独立して、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R^6 が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは所望により窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基で置換されている、化合物を含む。

【0024】

とりわけ好ましい、遊離形または塩形の、式Iの化合物は、

R^1 が1個から4個の環窒素原子を含むN-結合した5から6員ヘテロ環式基であり、該基はオキソ、フェニル、メチル、エチルまたはヒドロキシで置換されたメチルで所望により置換されており；

R^2 が、水素または所望により1箇所または2箇所をヒドロキシで、または所望により1箇所または2箇所をヒドロキシで置換されたフェニルで置換された C_1-C_8 -アルキルであり；

R^3 がハロ、 C_2-C_6 -アルキニルまたは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルであるか、

または R^3 が所望によりアミノ、ヒドロキシ、 C_7-C_{10} -アラルキルオキシまたは $-NH-C(=O)-NH-R^6$ で置換された C_3-C_6 -シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望によりヒドロキシまたは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで置換された R^4 、 $-R^4$ -ベンジルまたは C_5-C_{15} -炭素環式基で置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望により R^5 で置換されたアミノカルボニルであるか、

または R^3 がヒドロキシ、 R^5 、 $-NH-C(=O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-NH-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、 $-NH-C(=O)-NH-R^6$ 、 C_5-C_{15} -炭素環式基で、または所望によりフェノキシで置換されたフェニルで所望により置換された C_1-C_4 -アルキルアミノであるか、

または R^3 がN-結合した1個の環窒素原子を含む5員ヘテロ環式基であり、該基は所望によりハロ、ヒドロキシル、カルボキシ、 $-C(=NH)NH_2$ または C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで置換されたアミノ、ジ(C_1-C_4 -アルキル)アミノ、 R^4 、 $-R^4-C(=O)-$ ベンジルオキシ、 $-NH-C(=O)-NH-R^6$ 、 $-NH-C(=O)-C_1-C_4$ -アルコキシ、 $-NH-C(=O)-C_3-C_6$ -シクロアルキル、 $-NH-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4$ -アルキル- R^4 、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4$ -アルキル- R^4 -フェニル、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4$ -アルキル-ジ(C_1-C_4 -アルキル)アミノ、 $-NH-C(=O)-NH$ -フェニル- R^4 、 $-NH-C(=O)-NH$ -フェニル- SO_2NH_2 、または $-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{10}$ -アラルキルで所望により置換されているか、

または R^3 が C_1-C_4 -アルキルアミノカルボニルまたは C_3-C_6 -シクロアルキルアミノカルボニルであり、いずれの場合も、所望によりアミノ、 $-NH-C(=O)-$ ジ(C_1-C_4 -アルキル)アミノ、 $-NH-C(=O)-C_1-C_4$ -アルキル-ジ(C_1-C_4 -アルキル)アミノ、 $-NH-C(=O)-C_1-C_4$ -アルキル- R^4 -ベンジル、 $-NH-C(=O)-NH-R^6$ 、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4$ -アルキル、 $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4$ -アルキルアミノ、 $-NH-C(=O)-NH$ -ジ(C_1-C_4 -アルキル)アミノ、または $-NH-C(=O)-NH$ -ベンジルで置換されており；

R^4 および R^5 が、互いに独立して、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R^6 が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を

10

20

30

40

50

含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは、所望により窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基で置換されている、化合物を含む。

【0025】

第二の局面において、本発明は、

R¹が1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環式基であり、該基はオキシ、C₁-C₈-アルコキシ、C₆-C₁₀-アリール、R⁴または所望によりヒドロキシで置換されたC₁-C₈-アルキルで所望により置換されており；

R²が水素または所望によりヒドロキシもしくはC₆-C₁₀-アリールで置換されたC₁-C₈-アルキルであり；

R³が水素、ハロ、C₂-C₈-アルケニル、C₂-C₈-アルキニルまたはC₁-C₈-アルコキシカルボニルであるか、

またはR³が所望によりアミノ、ヒドロキシ、C₇-C₁₄-アラルキルオキシ、-SO₂-C₆-C₁₀-アリールまたは-NH-C(=O)-NH-R⁶で置換されたC₃-C₈-シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

またはR³が所望によりヒドロキシ、C₁-C₈-アルキルまたはC₁-C₈-アルコキシカルボニルで置換されたC₅-C₁₅-炭素環式基で置換されたアミノであるか、

またはR³が所望によりR⁵で置換されたアミノカルボニルであるか、

またはR³がヒドロキシ、R⁵、アミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-C₁-C₈-アルキル、-NH-SO₂-C₁-C₈-アルキル、-NH-C(=O)-NH-R⁶、-NH-C(=O)-NH-C₁-C₈-アルキル-R⁵、C₅-C₁₅-炭素環式基で、または所望によりC₆-C₁₀-アリールオキシで置換されたC₆-C₁₀-アリールで所望により置換されたC₁-C₈-アルキルアミノであるか、

またはR³が1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環式基であり、該基はアミノ、C₁-C₈-アルキルまたはC₁-C₈-アルコキシ、C₁-C₈-アルキルアミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-NH-R⁶、-NH-C(=O)-NH-C₇-C₁₄-アラルキルまたは-NH-C(=O)-NH-R⁶-C₇-C₁₄-アラルキルオキシで所望により置換されているか；

またはR³がC₁-C₈-アルキルアミノカルボニルまたはC₃-C₈-シクロアルキルアミノカルボニルであり、いずれの場合も所望によりアミノ、C₁-C₈-アルキルアミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-NH-R⁶、-NH-C(=O)-NH-C₇-C₁₄-アラルキルまたは-NH-C(=O)-NH-R⁶-C₇-C₁₄-アラルキルオキシで置換されており；

R⁴およびR⁵が、互いに独立して、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R⁶が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは、所望により窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基で置換されている、

遊離形または塩形の、式Iの化合物を提供する。

【0026】

好ましい遊離形または塩形の、式Iの化合物は、

R¹が1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環式基であり、該基はオキシ、C₆-C₁₀-アリールまたは所望によりヒドロキシで置換されたC₁-C₈-アルキルで所望により置換されて；

R²が水素または所望によりヒドロキシもしくはC₆-C₁₀-アリールで置換されたC

10

20

30

40

50

R^1 - C_8 - アルキルであり；

R^3 が八口、 C_2 - C_8 - アルキニルまたは C_1 - C_8 - アルコキシカルボニルであるか、

または R^3 が所望によりアミノ、ヒドロキシ、 C_7 - C_{14} - アラルキルオキシまたは -NH - C(=O) - NH - R^6 で置換された C_3 - C_8 - シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望によりヒドロキシまたは C_1 - C_8 - アルコキシカルボニルで置換された C_5 - C_{10} - 炭素環式で置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望により R^5 で置換されたアミノカルボニルであるか、

または R^3 がヒドロキシ、 R^5 、-NH - C(=O) - C_1 - C_8 - アルキル、-NH - SO₂ - C_1 - C_8 - アルキル、-NH - C(=O) - NH - R^6 、 C_5 - C_{10} - 炭素環式基で、または所望により C_6 - C_{10} - アリールオキシで置換された C_6 - C_{10} - アリールで所望により置換された C_1 - C_8 - アルキルアミノであるか、

または R^3 が1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N - 結合した3から10員ヘテロ環式基、該基はアミノまたは -NH - C(=O) - NH - R^6 で所望により置換されているか、

または R^3 が所望によりアミノ、-NH - C(=O) - NH - R^6 または -NH - C(=O) - NH - C_7 - C_{14} - アラルキルで置換された C_1 - C_8 - アルキルアミノカルボニルであり；

R^5 が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R^6 が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは所望により窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基で置換されている、化合物を含む。

【0027】

とりわけ好ましい遊離形または塩形の、式Iの化合物は、

R^1 が1個から4個の環窒素原子を含むN - 結合した5から6員ヘテロ環式基であり、該基は所望により置換されておりオキソ、 C_6 - C_8 - アリールで、または所望によりヒドロキシで置換された C_1 - C_4 - アルキルであり；

R^2 が水素、または所望によりヒドロキシもしくは C_6 - C_8 - アリールで置換された C_1 - C_4 - アルキルであり；そして

R^3 が八口、 C_2 - C_6 - アルキニルまたは C_1 - C_4 - アルコキシカルボニルであるか、

または R^3 が所望によりアミノ、ヒドロキシ、 C_7 - C_{10} - アラルキルオキシまたは -NH - C(=O) - NH - R^6 で置換された C_3 - C_6 - シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望によりヒドロキシまたは C_1 - C_4 - アルコキシカルボニルで置換された C_5 - C_{15} - 炭素環式基で置換されたアミノであるか、

または R^3 が所望により R^5 で置換されたアミノカルボニルであるか、

または R^3 がヒドロキシ、 R^5 、-NH - C(=O) - C_1 - C_4 - アルキル、-NH - SO₂ - C_1 - C_4 - アルキル、-NH - C(=O) - NH - R^6 、 C_5 - C_{15} - 炭素環式基で、または所望により C_6 - C_8 - アリールオキシで置換された C_6 - C_8 - アリールで所望により置換された C_1 - C_4 - アルキルアミノであるか、

または R^3 が所望によりアミノで置換されたピロリジニルであるか、

または R^3 が1個から4個の環窒素原子を含むN - 結合した5から6員ヘテロ環式基であり、該基はアミノまたは -NH - C(=O) - NH - R^6 で所望により置換されているか、

または R^3 が所望によりアミノ、-NH - C(=O) - NH - R^6 または -NH - C(=O) - NH - C_7 - C_{14} - アラルキルで置換された C_1 - C_4 - アルキルアミノカルボニル

10

20

30

40

50

であり；

R⁵ が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5から12員ヘテロ環式基であり；そして

R⁶ が窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基であり、これは、所望により置換された窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ環式基である、化合物を含む。

【0028】

とりわけ好ましい具体的な式Iの化合物は、実施例に後記のものを含む。

【0029】

式Iの化合物は、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩を形成できる。式Iの化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸、例えば、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸；および有機酸、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸および酪酸のような脂肪族モノカルボン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸のような脂肪族ヒドロキシ酸、マレイン酸またはコハク酸のようなジカルボン酸、安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸、パラ-ビフェニル安息香酸またはトリフェニル酢酸のような芳香族性カルボン酸、o-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸または3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸のような芳香族性ヒドロキシ酸、3-(2-ナフタレニル)プロペン酸、パラ-メトキシケイ皮酸またはパラ-メチルケイ皮酸のようなケイ皮酸、およびメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸のようなスルホン酸を含む。これらの塩は、式Iの化合物から、既知の塩形成法により製造できる。

【0030】

酸性基、例えばカルボキシル基を含む式Iの化合物はまた、塩基、特に当分野で既知の薬学的に許容される塩基と塩を形成できる；適当なこのような塩は、金属塩、特にナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、またはアンモニアまたは薬学的に許容される有機アミンまたはエタノールアミン、ベンジルアミンまたはピリジンのようなヘテロ環式塩基との塩を含む。これらの塩は、式Iの化合物から、既知の塩形成法により製造できる。

【0031】

本発明は、他の局面において、遊離形または塩形の、式Iの化合物の製造法であって、(i)(A)R³が所望によりアミノ、ヒドロキシ、C₇-C₁₄-アラルキルオキシ、-SO₂-C₆-C₁₀-アリールまたは-NH-C(=O)-NH-R⁶で置換されたC₃-C₈-シクロアルキルで所望により置換されたアミノであるか、またはR³が所望によりヒドロキシ、C₁-C₈-アルキルまたはC₁-C₈-アルコキシカルボニルで置換されたR⁴、-R⁴-C₇-C₁₄-アラルキルまたはC₅-C₁₅-炭素環式基で置換されたアミノであるか、またはR³がヒドロキシ、R⁵、アミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、-NH-C(=O)-C₁-C₈-アルキル、-NH-SO₂-C₁-C₈-アルキル、-NH-C(=O)-NH-R⁶、-NH-C(=O)-NH-C₁-C₈-アルキル-R⁵、C₅-C₁₅-炭素環式基で、または所望によりC₆-C₁₀-アリールオキシで置換されたC₆-C₁₀-アリールで所望により置換されたC₁-C₈-アルキルアミノであるか、またはR³が1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環式基であり、該基は所望によりハロ、ヒドロキシル、カルボキシ、-C(=NH)NH₂またはC₁-C₄-アルコキシカルボニルで置換されたアミノ、C₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-アルコキシ、C₁-C₈-アルキルアミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、R⁴、-R⁴-C(=O)-C₇-C₁₄-アラルキルオキシ、-NH-C(=O)-NH-R⁶、-NH-C(=O)-C₁-C₈-アルコキシ、-NH-C(=O)-C₃-C₈-シクロアルキル、-NH-SO₂-C₁-C₈-アルキル、-NH-C(=O)-NH

10

20

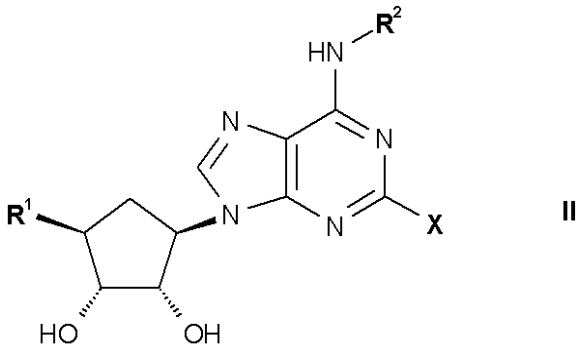
30

40

50

- C₁ - C₄ - アルキル - R⁴、 - NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - R⁴
 - C₆ - C₁₀ - アリール、 - NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - ジ(C₁
 - C₄ - アルキル)アミノ、 - NH - C(=O) - NH - C₆ - C₁₀ - アリール - R⁴、
 - NH - C(=O) - NH - C₆ - C₁₀ - アリール - SO₂NH₂、 - NH - C(=O) -
 NH - R⁶ - C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシまたは - NH - C(=O) - NH - C₇ - C₁₄ -
 アラルキルで所望により置換されている式 I の化合物の製造のために、
 式 II

【化 2】

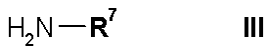


10

〔式中、R¹ および R² は、上記で定義の通りであり、そして X はハロである。〕
 の化合物、またはその保護形と、式 III

20

【化 3】



の化合物または式 IV

【化 4】



〔式中、R⁷ は所望によりアミノ、ヒドロキシ、C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシ、 - S
 O₂ - C₆ - C₁₀ - アリールまたは - NH - C(=O) - NH - R⁶ で置換された C₃ -
 C₈ - シクロアルキルであるか、

30

または R⁷ は所望によりヒドロキシ、C₁ - C₈ - アルキルまたは C₁ - C₈ - アルコ
 シカルボニルで置換された R⁴、 - R⁴ - C₇ - C₁₄ - アラルキルまたは C₅ - C₁₅
 - 炭素環式基であるか、

または R⁷ はヒドロキシ、R⁵、アミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノ、 - NH - C
 (=O) - C₁ - C₈ - アルキル、 - NH - SO₂ - C₁ - C₈ - アルキル、 - NH - C
 (=O) - NH - R⁶、 - NH - C(=O) - NH - C₁ - C₈ - アルキル - R⁵、C₅ - C
 15 - 炭素環式基で、または所望により C₆ - C₁₀ - アリールオキシで置換された C₆
 - C₁₀ - アリールで所望により置換された C₁ - C₈ - アルキルであり、

そして T は 1 個から 4 個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から
 選択される 1 個から 4 個のさらなるヘテロ原子を含む、N - 結合した 3 から 10 員ヘテロ
 環式基であり、該基は所望によりハロ、ヒドロキシル、カルボキシ、 - C(=NH)NH₂
 または C₁ - C₄ - アルコキシカルボニルで置換されたアミノ、C₁ - C₈ - アルキル、
 C₁ - C₈ - アルコキシ、C₁ - C₈ - アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミ
 ノ、R⁴、

40

- R⁴ - C(=O) - C₇ - C₁₄ - アラルキルオキシ、 - NH - C(=O) - NH - R⁶、
 - NH - C(=O) - C₁ - C₈ - アルコキシ、 - NH - C(=O) - C₃ - C₈ - シクロア
 ルキル、 - NH - SO₂ - C₁ - C₈ - アルキル、 - NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄
 - アルキル - R⁴、 - NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - R⁴ - C₆ - C₁
 0 - アリール、 - NH - C(=O) - NH - C₁ - C₄ - アルキル - ジ(C₁ - C₄ - アル
 キル)アミノ、 - NH - C(=O) - NH - C₆ - C₁₀ - アリール - R⁴、 - NH - C(=

50

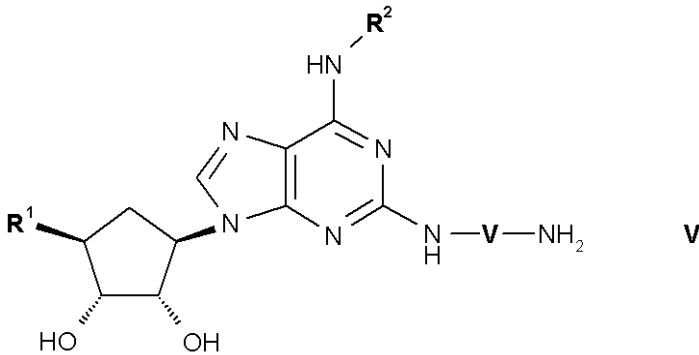
O) -NH-C₆-C₁₀-アリール-SO₂NH₂、-NH-C(=O)-NH-R⁶-C₇-C₁₄-アラルキルオキシまたは-NH-C(=O)-NH-C₇-C₁₄-アラルキルで所望により置換されている]

の化合物のいずれかと反応させるか；

【0032】

(B) R³ が -NH-C(=O)-C₁-C₈-アルキルで置換された C₁-C₈-アルキルアミノまたは C₃-C₈-シクロアルキルである式 I の化合物の製造のために、式 V

【化5】



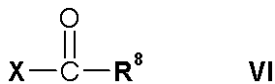
10

〔式中、R¹ および R² は上記で定義の通りであり、そして V は C₁-C₈-アルキレンまたは C₃-C₈-シクロアルキルである。〕

20

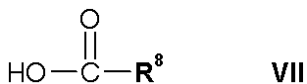
の化合物と、式VI

【化6】



の化合物、または式VII

【化7】



30

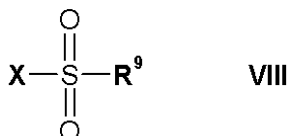
〔式中、X はハロゲン、好ましくはクロロであり、そして R⁸ は C₁-C₈-アルキルである。〕

のアミド形成誘導体を、塩基の存在下反応させるか；

【0033】

(C) R³ が -NH-SO₂-C₁-C₈-アルキルで置換された C₁-C₈-アルキルアミノである式 I の化合物の製造のために、R¹ および R² が上記で定義の通りであり、そして V が C₁-C₈-アルキレンである式 IV の化合物と、式VIII

【化8】



40

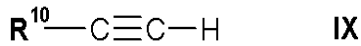
〔式中、X はハロゲン、好ましくはクロロであり、そして R⁹ は C₁-C₈-アルキルである。〕

の化合物を、塩基の存在下反応させるか；

【0034】

(D) R³ が C₂-C₈-アルキニルである式 I の化合物の製造のために、R¹ および R² が上記で定義の通りである式 II の化合物またはその保護形を、式 IX

【化 9】



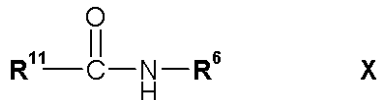
〔式中、 R^{10} は $C_1 - C_8$ - アルキルである。〕
 の化合物と、塩基および触媒の存在下で反応させるか；

【0035】

(E) R^3 が $-NH-C(=O)-NH-R^6$ で置換された $C_3 - C_8$ - シクロアルキルで置換されたアミノであるか、または R^3 が $-NH-C(=O)-NH-R^6$ で置換された $C_1 - C_8$ - アルキルアミノであり、ここで、 R^6 が上記で定義の通りである式 I の化合物の製造のために、 R^1 、 R^2 および V が上記で定義の通りである式 V の化合物を、式 X

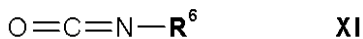
10

【化 10】



の化合物または式 XI

【化 11】



〔式中、 R^{11} は窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員ヘテロ環式環であり、そして R^6 は上記で定義の通りである。〕

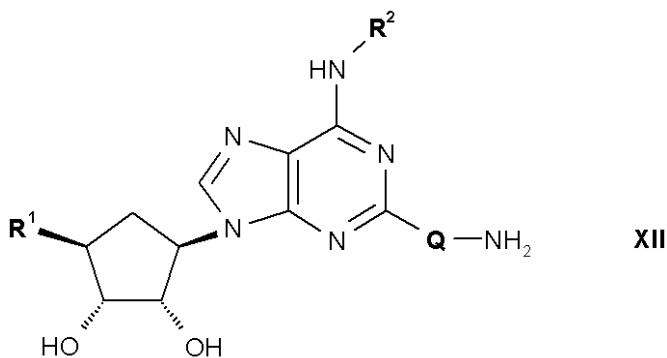
20

の化合物のいずれかと反応させるか；

【0036】

(F) R^3 が 1 個から 4 個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される 1 個から 4 個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した 3 から 10 員ヘテロ環式基であり、該基が $-NH-C(=O)-NH-R^6$ で置換されており、ここで、 R^6 が上記で定義の通りである式 I の化合物の製造のために、式 XII

【化 12】



30

〔式中、 R^1 および R^2 は上記で定義の通りであり、そして Q は 1 個から 4 個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される 1 個から 4 個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した 3 から 10 員ヘテロ環式基である。〕

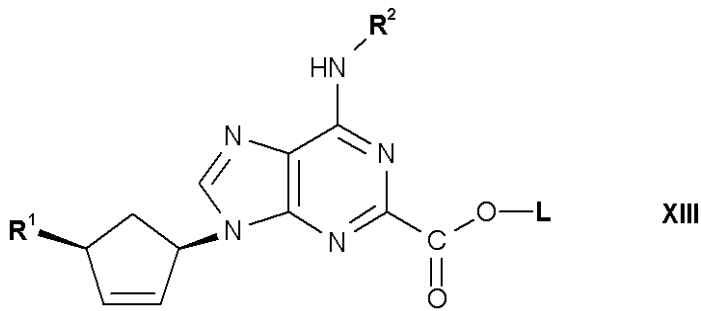
40

の化合物を、式 X の化合物または式 XI の化合物(式中、 R^6 および R^{11} は上記で定義の通りである)のいずれかと反応させるか；

【0037】

(G) R^3 が $C_1 - C_8$ - アルコキシカルボニルである式 I の化合物の製造のために、式 XII

【化13】



〔式中、 R^1 および R^2 は上記で定義の通りであり、そして $R^{1,2}$ は $C_1 - C_8$ - アルキルである。〕

の化合物をジヒドロキシル化するか；

【0038】

(H) R^3 が $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ - カルボニルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノカルボニルであり、いずれの場合も所望によりアミノで置換されているか、または R^3 が所望により R^5 で置換されたアミノカルボニルである式 I の化合物の製造のために、式 XIII の化合物 (式中、 R^1 および R^2 は上記で定義の通りであり、そして $R^{1,2}$ は $C_1 - C_8$ - アルキルである) と、式 XIV

【化14】



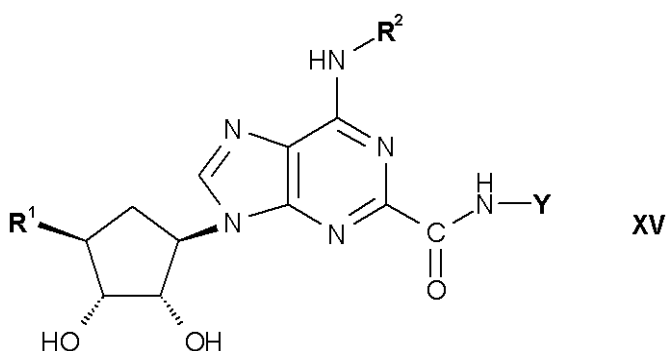
〔式中、 R^1 および R^2 は上記で定義の通りであり、そして Y は $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルであり、いずれの場合も所望によりアミノで置換されているか、または Y は R^5 である。〕

の化合物を反応させるか；または

【0039】

(I) R^3 が $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ - カルボニルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルアミノカルボニルであり、いずれの場合も $-NH-C(=O)-NH-R^6$ で置換されており、ここで、 R^6 が上記で定義の通りである式 I の化合物の製造のために、式 XV

【化15】



〔式中、 R^1 および R^2 は上記で定義の通りであり、そして Y は $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルであり、いずれの場合もアミノで置換されているか、または Y は R^5 、 $C_1 - C_8$ - アルキルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキルである。〕

の化合物を、塩基の存在下、式 X の化合物または式 XI の化合物 (式中、 $R^{1,1}$ は窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 または 6 員ヘテロ環式環であり、そして R^6 は上記で定義の通りである) の化合物と反応させ；そして

(ii) 何らかの保護基を除去し、得られる式 I の化合物を遊離形または塩形で回収する工程を含む、方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0040】

変法(A)は、ハライドとアミンの反応の既知の方法を使用して、または下記実施例に準じて行い得る。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばジクロロベンゼン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、N-メチル-ピロリドン(NMP)、または1,4-ジオキサソランまたはそれらの混合物を使用して、所望により触媒、例えばヨウ化ナトリウム、および塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で行う。適当な反応温度は、例えばマイクロ波照射で加熱して、100 から250、好ましくは100 から240 である。

【0041】

変法(B)は、アミドを形成するためのアミンとカルボン酸または酸ハライドの反応の既知の方法を使用して、または下記実施例に準じて行い得る。本塩基は、好ましくはジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)である。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えば乾燥テトラヒドロフラン(THF)を使用して行う。適当な反応温度は0 から40、好ましくは室温である。

10

【0042】

変法(C)は、アルキルスルホニルアミンを形成するためのアミンとアルキルスルホニル-ハライドの反応の既知の方法を使用して、または下記実施例に準じて行い得る。本塩基は、好ましくはジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)。本反応は、簡便には、を使用して行う有機溶媒、例えば乾燥テトラヒドロフラン(THF)。適当な反応温度は0 から40、好ましくは室温。

20

【0043】

変法(D)は、ハライドとアルキンの反応の既知の方法を使用して、または下記実施例に準じて行い得る。本触媒は、好ましくはパラジウム触媒(CuI塩と共に)であり、本塩基は、好ましくはブチルアミン。本反応は、簡便には、を使用して行う有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド(DMF)である。適当な反応温度は40 から200、好ましくは80 から160、とりわけ約120 である。

【0044】

変法(E)は、アミンとアシル-イミダゾールまたはイソシアネートの反応の既知の方法を使用して、または下記実施例に準じて行い得る。式X中のR¹は好ましくはイミダゾリルである。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばトルエンおよび/またはイソプロピルアルコールを使用して行う。適当な反応温度は0 から40、好ましくは室温である。

30

【0045】

変法(F)は、アミンとアシル-イミダゾールまたはイソシアネートの反応の既知の方法を使用して、または下記実施例に準じて行い得る。式XII中のR¹は好ましくはイミダゾリルである。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばトルエンおよび/またはイソプロピルアルコールを使用して行う。適当な反応温度は0 から40、好ましくは室温である。

【0046】

変法(G)は、不飽和炭素環式化合物のジヒドロキシル化の既知の方法を使用して、または下記実施例に準じて行い得る。好ましくはジヒドロキシル化剤、例えば四酸化オスミウム(OsO₄)を、化学両論量または触媒量のいずれかで、好ましくは再酸化剤、例えばN-メチルモルホリンN-オキシド(NMO)と共に使用して、あるいはAD-mix-またはAD-mix-を使用する。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばTHFを使用して行う。適当な反応温度は0 から40、好ましくは室温である。

40

【0047】

変法(H)は、アミドを形成するためのエステルとアミンの反応の既知の方法を使用して、または下記実施例に準じて行い得る。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えば乾燥THFを使用して行う。適当な反応温度は0 から40、好ましくは室温である。

【0048】

変法(I)は、1級または2級アミンとアシル-イミダゾールまたはイソシアネートの反

50

応の既知の方法を使用して、または下記実施例に準じて行い得る。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばトルエンおよび/またはイソプロピルアルコールを使用して行う。適当な反応温度は0 から40、好ましくは室温である。

【0049】

保護された官能基または保護基を言及するとき、本保護基は、官能基の性質に依存して、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, T.W. GreeneおよびP.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999に記載の通り選択でき、これらの文献はまた保護基の水素での置換に適当な方法も記載する。

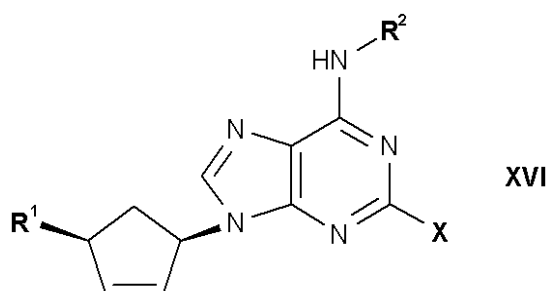
【0050】

遊離形の式Iの化合物は慣用法で塩に変換でき、逆もそうである。遊離形または塩形の本化合物は、水和物または結晶化に使用した溶媒を含む溶媒和物の形で得ることができる。式Iの化合物は、慣用法で反応混合物から回収し、精製できる。異性体、例えば立体異性体は、慣用法で、例えば分別結晶または対応して不斉に置換された、例えば光学活性の、出発物質からの不斉合成により、得ることができる。

【0051】

式IIの化合物は、式XVI

【化16】



〔式中、R¹およびR²は、上記で定義の通りであり、そしてXはハロ、好ましくはクロロである。〕

の化合物のジヒドロキシル化により、または下記実施例に準じて製造できる。好ましくはジヒドロキシル化剤、例えば四酸化オスmium(OsO₄)を、化学両論量または触媒量のいずれかで、好ましくは再酸化剤、例えばN-メチルモルホリンN-オキシド(NMO)と共に使用し、あるいはAD-mix- またはAD-mix- を使用する。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばTHFを使用して行う。適当な反応温度は0 から40、好ましくは室温である。

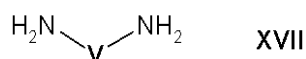
【0052】

式IIIまたはIVの化合物は市販されているか、またはこのような化合物の製造について既知の方法で、または下記実施例に準じて得ることができる。

【0053】

式Vの化合物は、R¹、R²およびXが上記の通りである式IIの化合物と、式XVII

【化17】



〔式中、VはC₁-C₈-アルキレンまたはC₃-C₈-シクロアルキルである。〕
の化合物の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばNMPまたはCH₃CNを使用して行う。適当な反応温度は150 から220 である。

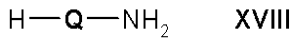
【0054】

式VI、VII、VIII、IX、XまたはXIの化合物は市販されているか、またはこのような化合物の製造について既知の方法で、または下記実施例に準じて得ることができる。

【0055】

式XIIの化合物は、R¹、R²およびXが上記の通りである式IIの化合物と、式XVIII

【化18】



〔式中、Qは1個から4個の環窒素原子を含み、所望により酸素および硫黄から成る群から選択される1個から4個のさらなるヘテロ原子を含む、N-結合した3から10員ヘテロ環式基である。〕

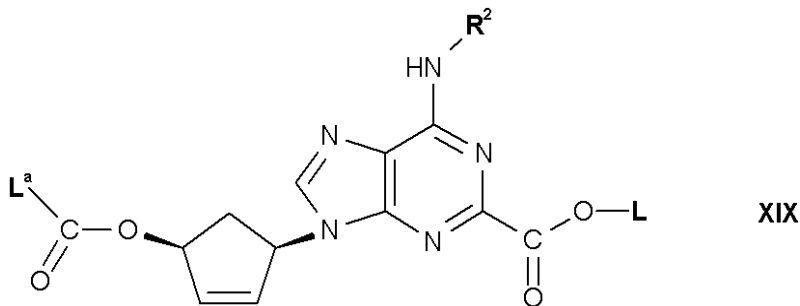
の化合物の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばDMSOを使用して行う。適当な反応温度は80 から150 である。

【0056】

式XIIIの化合物は、式XIX

10

【化19】



20

〔式中、R²およびLは、上記で定義の通りであり、そしてL^aはC₁-C₈-アルキル、好ましくはメチルである。〕

の化合物と、式XX

【化20】



〔式中、R¹は上記で定義の通りである。〕

の化合物の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばTHFを使用して行う。適当な反応温度は20 から80 である。

【0057】

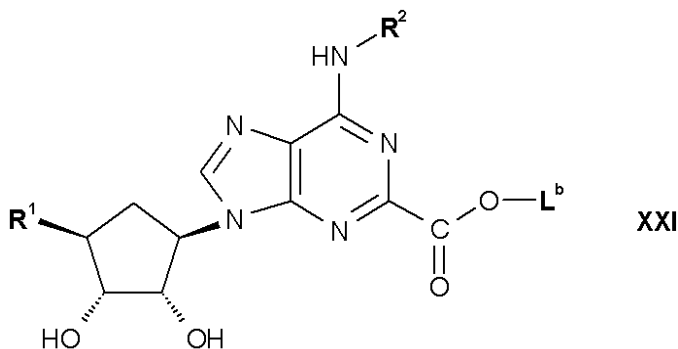
30

式XIVの化合物は市販されているか、またはこのような化合物の製造について既知の方法で、または下記実施例に準じて得ることができる。

【0058】

式XVの化合物は、式XXI

【化21】



40

〔式中、R¹およびR²は上記で定義の通りであり、そしてL^bはC₁-C₈-アルキル、好ましくはメチルである。〕

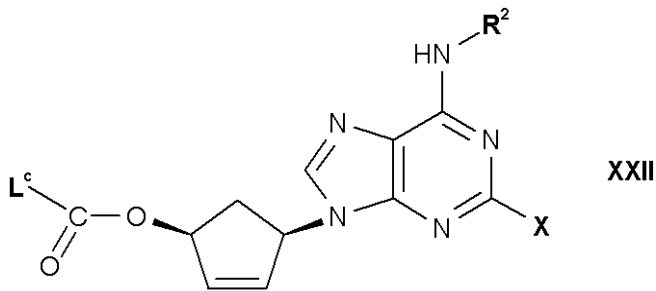
の化合物と、Vが上記で定義の通りである式XVIIの化合物の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。適当な反応温度は80 から120 である。

【0059】

50

式XVIの化合物は、式XXII

【化22】



10

〔式中、 R^1 、 R^2 および X は上記で定義の通りである。〕

の化合物と、 R^1 が上記で定義の通りである式XXの化合物の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばTHFを使用して行う。適当な反応温度は0 から50 である。

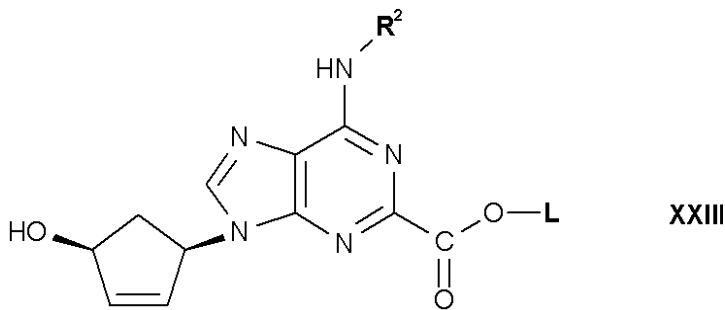
【0060】

式XVIIまたはXVIIIの化合物は市販されているか、またはこのような化合物の製造について既知の方法で、または下記実施例に準じて得ることができる。

【0061】

式XIXの化合物は、式XXIII

【化23】

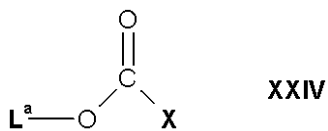


20

〔式中、 R^2 および L は上記で定義の通りである。〕

の化合物と、式XXIV

【化24】



30

〔式中、 L^a は $C_1 - C_8$ - アルキルであり、そして X はハロ、好ましくはクロロである。〕

の化合物の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には不活性雰囲気下、例えばアルゴン下、有機溶媒、例えば脱気テトラヒドロフランを使用して、好ましくは塩基、例えばピリジンの存在下で行う。適当な反応温度は0 から40 、好ましくは室温である。

40

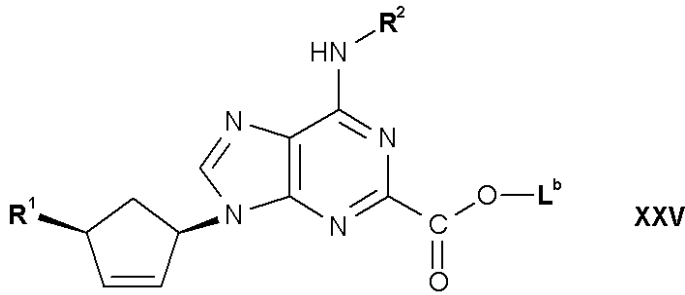
【0062】

式XXの化合物は市販されているか、またはこのような化合物の製造について既知の方法で、または下記実施例に準じて得ることができる。

【0063】

式XXIの化合物は、式XXV

【化25】



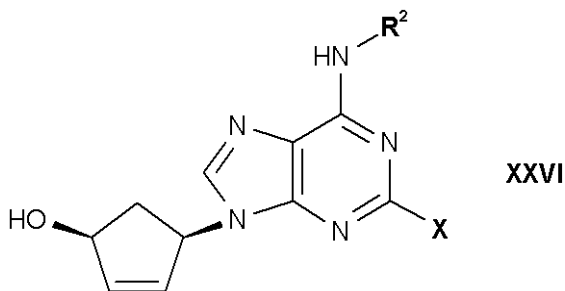
〔式中、 R^1 、 R^2 および L^b は上記で定義の通りである。〕

の化合物のジヒドロキシル化により、または下記実施例に準じて行い得る。好ましくはジヒドロキシル化剤、例えば四酸化オスミウム(OsO_4)を、化学両論量または触媒量のいずれかで、好ましくは再酸化剤、例えばN-メチルモルホリンN-オキシド(NMO)と共に使用し、あるいはAD-mix- またはAD-mix- を使用する。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばTHFを使用して行う。適当な反応温度は0 から40、好ましくは室温である。

【0064】

XXIIの化合物は、式XXVI

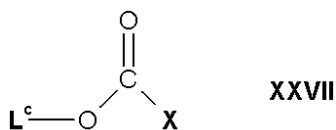
【化26】



〔式中、 R^2 および X は上記で定義の通りである。〕

の化合物と、式XXVII

【化27】



〔式中、 L^c は $C_1 - C_8$ - アルキルであり、そして X はハロ、好ましくはクロロである。〕

の化合物の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には不活性雰囲気下、例えばアルゴン下、有機溶媒、例えば脱気テトラヒドロフランを使用して、好ましくは塩基、例えばピリジンの存在下で行う。適当な反応温度は0 から40、好ましくは室温である。

【0065】

式XXIIIの化合物は、式XXVIII

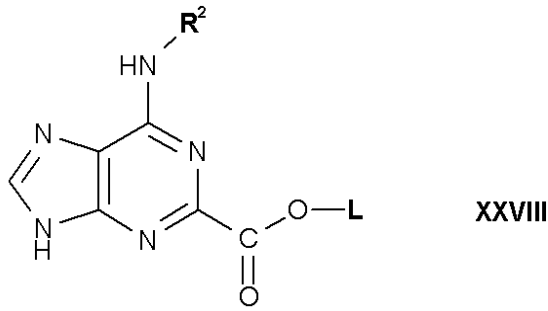
10

20

30

40

【化 2 8】



10

〔式中、 R^2 および L は上記で定義の通りである。〕

の化合物と、(1*S*, 4*R*)-*cis*-4-アセトキシ-2-シクロペンテン-1-オールを、塩基、例えば水素化ナトリウム、および触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよびトリフェニルホスフィンから産生された触媒の存在下で反応させることにより、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には不活性雰囲気下、例えばアルゴン下、有機溶媒、例えば脱気テトラヒドロフランまたはジメチルスルホキソドを使用して行う。適当な反応温度は 60 から 100、好ましくは約 80 である。

【0066】

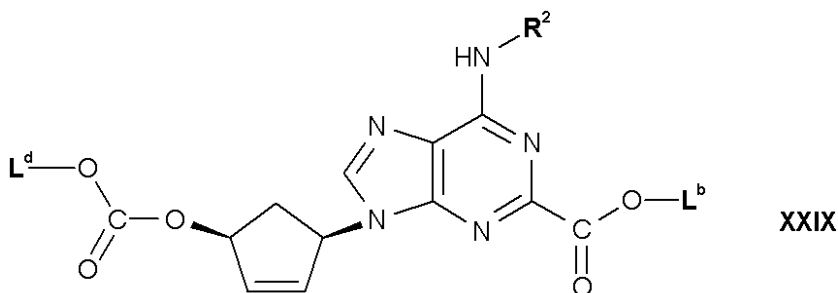
式XXIVの化合物は市販されているか、またはこのような化合物の製造について既知の方法で、または下記実施例に準じて得ることができる。

20

【0067】

式XXVの化合物は、式XXIX

【化 2 9】



30

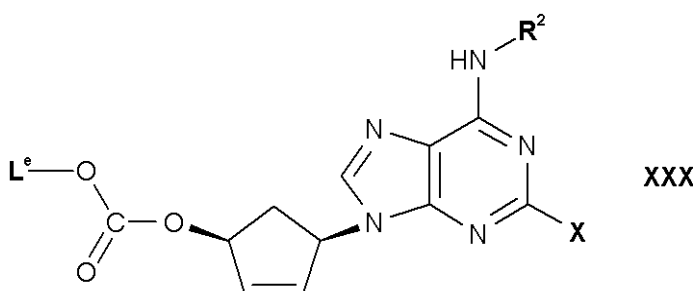
〔式中、 R^2 および L^b は、上記で定義の通りであり、そして L^d は $C_1 - C_8$ -アルキル、好ましくはメチルである。〕

の化合物と、 R^1 が上記で定義の通りである式XXの化合物の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばTHFを使用して行う。適当な反応温度は 0 から 50 である。

【0068】

式XXVIの化合物は、式XXX

【化 3 0】



40

〔式中、 R^2 および X は、上記で定義の通りであり、そして L^e は $C_1 - C_8$ -アルキル、好ましくはメチルである。〕

50

の化合物と、 R^1 が上記で定義の通りである式XXの化合物の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には、有機溶媒、例えばTHFを使用して行う。適当な反応温度は0 から50 である。

【0069】

式XXVIIの化合物は市販されているか、またはこのような化合物の製造について既知の方法で、または下記実施例に準じて得ることができる。

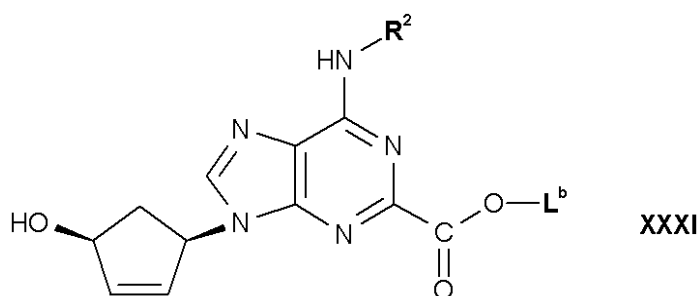
【0070】

XXVIIIの化合物は、 R^2 およびLが前記で定義の通りである式XXVIIIの塩化合物と、シリル化剤、例えば(N,O-ビス(トリ-メチルシリル)アセトアミド)の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には不活性雰囲気下、例えばアルゴン下、有機溶媒、例えば乾燥ジクロロメタンを使用して行う。適当な反応温度は60 から100 、好ましくは約80 である。好ましい塩は6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9H-プリン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩であり、それは国際特許出願WO01/94368に記載の方法を使用して製造する。

【0071】

式XXIXの化合物は、式XXXI

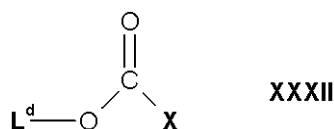
【化31】



〔式中、 R^2 および L^b は上記で定義の通りである。〕

の化合物と、式XXXII

【化32】



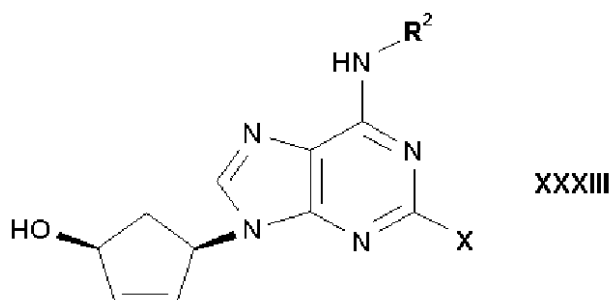
〔式中、 L^d は $C_1 - C_8$ -アルキルであり、そしてXはハロ、好ましくはクロロである。〕

の化合物の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には不活性雰囲気下、例えばアルゴン下、有機溶媒、例えば脱気テトラヒドロフランを使用して、好ましくは塩基、例えばピリジンの存在下で行う。適当な反応温度は0 から50 、好ましくは室温である。

【0072】

式XXXの化合物は、式XXXIII

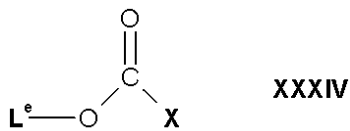
【化33】



〔式中、 R^2 およびXは上記で定義の通りである。〕

の化合物と、式XXXIV

【化34】



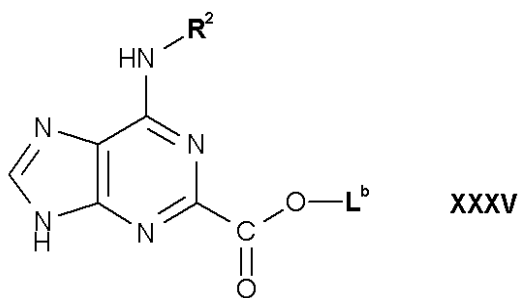
〔式中、 L^e は $C_1 - C_8$ -アルキルであり、そしてXはハロ、好ましくはクロロである。〕

の化合物の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には不活性雰囲気下、例えばアルゴン下、有機溶媒、例えば脱気テトラヒドロフランを使用して、
好ましくは塩基、例えばピリジンの存在下で行う。適当な反応温度は0 から40、好ましくは室温である。

【0073】

式XXXIの化合物は、式XXXV

【化35】



〔式中、 R^2 および L^b は上記で定義の通りである。〕

の化合物と、(1S, 4R)-cis-4-アセトキシ-2-シクロペンテン-1-オールの塩基、例えば水素化ナトリウム、および触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよびトリフェニルホスフィンから産生された触媒の存在下の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には不活性雰囲気下、例えばアルゴン下、有機溶媒、例えば脱気テトラヒドロフランまたはジメチルスルホキシドを使用して行う。適当な反応温度は60 から100、好ましくは約80 である。

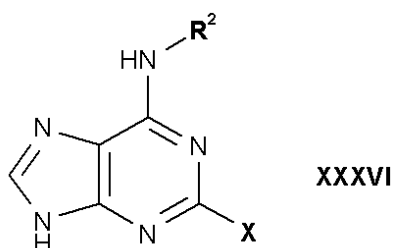
【0074】

式XXXIIの化合物は市販されているか、またはこのような化合物の製造について既知の方法で、または下記実施例に準じて得ることができる。

【0075】

式XXXIIIの化合物は、式XXXVI

【化36】



〔式中、 R^2 およびXは上記で定義の通りである。〕

の化合物と、(1S, 4R)-cis-4-アセトキシ-2-シクロペンテン-1-オールの、塩基、例えば水素化ナトリウム、および触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよびトリフェニルホスフィンから産生された触媒の存在下の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には不活性雰囲気下、例えばアルゴン中、有機溶媒、例えば脱気テトラヒドロフランまたはジメチルスルホキシド(DMSO)を使用して行う。適当な反応温度は40 から60、好ましくは約50 で

ある。

【0076】

式XXXIVの化合物は市販されているか、またはこのような化合物の製造について既知の方法で、または下記実施例に準じて得ることができる。

【0077】

式XXXVの化合物は、 R^2 および L^b が上記で定義の通りである式XXVVの塩化合物と、シリル化剤、例えば(N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド)の反応により、または下記実施例に準じて製造できる。本反応は、簡便には不活性雰囲気下、例えばアルゴン下、有機溶媒、例えば乾燥ジクロロメタンを使用して行う。適当な反応温度は60 から100、好ましくは約80である。好ましい塩は、-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9H-プリン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩、それは国際特許出願WO 01/94368に記載の方法を使用して製造する。

10

【0078】

式XXXVIの化合物は市販されているか、またはこのような化合物の製造について既知の方法で、または下記実施例に準じて得ることができる。

【0079】

式Iの化合物およびその薬学的に許容される塩は、医薬として有用である。特に、それはアデノシン A_{2A} 受容体を活性化し、すなわちそれは A_{2A} 受容体アゴニストとして作用する。 A_{2A} アゴニストとしてのそれらの活性は、L. J. Murphree et al in *Molecular Pharmacology* 61, 455-462(2002)に記載の方法を使用して、証明できる。

20

【0080】

下記実施例の化合物は、上記アッセイで3.0 μ M未満の、そしてほとんどの場合1.0 μ M未満の K_i 値を示す。例えば、実施例1、4、7、12、22、37、40、45、47、54、64、67、77、86、96、109、127、150および157の化合物は、それぞれ0.197、0.172、0.043、0.272、0.138、0.121、0.067、0.017、0.010、0.072、0.049、0.071、0.020、0.040、0.002、0.005、0.003、0.006および0.003 μ Mの K_i 値を有する。

【0081】

アデノシン A_{2A} 受容体の活性化の観点から、以後代替的に“本発明の薬剤”と呼ぶ遊離形または薬学的に許容される塩形の式Iの化合物は、アデノシン A_{2A} 受容体の活性化に応答する状態、特に炎症性またはアレルギー性状態の処置に有用である。本発明に従う処置は、対症的または予防的であり得る。

30

【0082】

従って、“本発明の薬剤”は、炎症性または閉塞性気道疾患の処置に有用であり、例えば、組織損傷、気道炎症、気管支反応性亢進、リモデリングまたは疾患進行の低下をもたらす。本発明を適用できる炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺傷害(ALI)、成人/急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、慢性閉塞性肺(pulmonary)、気道または肺(lung)疾患(COPD、COADまたはCOLD)(それに伴う慢性気管支炎または呼吸困難を含む)、気腫、ならびに他の薬剤治療、特に他の吸入剤治療の結果の気道過敏症の悪化を含む。本発明はまた、例えば、急性、アラキジン性(arachidic)、カタル性、クループ性(croupus)、慢性または結核様(phthinoïd)気管支炎を含む、如何なるタイプまたは原因であれ、気管支炎の処置に適用できる。さらに本発明を適用できる炎症性または閉塞性気道疾患は、例えば、アルミニウム肺症、炭粉沈着症、石綿肺症、石肺症、ダチョウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症および綿肺症を含む、いかなるタイプまたは原因であれ、塵肺(しばしば気道閉塞を伴う、慢性または急性の、および粉塵の繰り返しの吸入が原因の、炎症性の、一般に職業性の、肺疾患)である。

40

【0083】

本発明が適用できる他の炎症性または閉塞性気道疾患は、如何なるタイプまたは原因であれ、内因性(非アレルギー性)喘息および外因性(アレルギー性)喘息の両方、軽度喘息、

50

中程度喘息、重度喘息、気管支喘息、運動誘発喘息、職業性喘息および細菌感染後に誘発される喘息を含む、喘息である。喘息の処置はまた、主要な医学的関心を伴う確立された患者群であり、現在しばしば初期または初期相喘息患者として特定される、喘鳴症状を示し、“喘鳴幼児(wheezy infants)”と診断されたまたは診断可能な、例えば4歳または5歳未満の対象の処置も含むと理解される。(便宜上、この特定の喘息状態を“幼児喘鳴症候群(wheezy-infant syndrome)”と呼ぶ。)

【0084】

喘息の処置における予防的効果は、症候性発作、例えば急性喘息または気管支収縮発作の減少した頻度または重症度、改善された肺機能または改善された気道反応性亢進により証明される。さらに、他の、対症治療、すなわち症候発作が起こったときにそれを限定するか中止させるためのまたはそれを意図した治療、例えば抗炎症剤(例えばコルチコステロイド)または気管支拡張剤の必要性の減少により証明できる。喘息における予防的利益は、特に“早朝悪化(morning dipping)”の傾向のある患者で特に明白であり得る。“早朝悪化”は認識された喘息症候群であり、喘息患者のかなりの割合に共通し、例えば、概ね4から6 a mの間の時間の、すなわち通常何らかの前に投与した対症的喘息治療から相当離れた時間の喘息発作により特徴付けられる。

10

【0085】

その、特に好酸球活性化の阻害と関連する抗炎症活性を考慮して、“本発明の薬剤”はまた好酸球関連障害、例えば好酸球増加症、特にそれが気道および/または肺に作用するならば過好酸球増加症を含む気道の好酸球関連障害(例えば肺組織への病的な好酸球性浸潤が関与する)、ならびに、例えば、レフラー症候群、好酸球性肺炎、寄生虫(特に後生動物)感染(熱帯性好酸球症を含む)、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎(チャージ-ストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫に附随するまたはその結果としての好酸球関連障害、および薬剤応答により起こる気道に影響する好酸球関連障害の処置にも有用である。

20

【0086】

“本発明の薬剤”はまた皮膚の炎症性またはアレルギー性状態、例えば乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、および他の皮膚の炎症性またはアレルギー性状態の処置にも有用である。

30

【0087】

“本発明の薬剤”はまた他の疾患または状態、特に炎症性要素を有する疾患または状態、例えば、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎のような眼の疾患および状態、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響する疾患、および自己免疫性血液学的障害(例えば溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆(pure red cell anaemia)および特発性血小板減少症)、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症(scleroderma)、ウェゲナー肉芽腫、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブン-ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患(例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病)、内分泌性眼症、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎(前部および後部)、乾性角結膜炎および春季角結膜炎、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および糸球体腎炎(例えば特発性ネフローゼ症候群または微小変化型ネフローゼを含むネフローゼ症候群有りまたは無し)を含む、自己免疫性応答が関与するまたは自己免疫性要素もしくは病因を有する炎症性疾患の処置に有用である。

40

【0088】

“本発明の薬剤”で処置できる他の疾患または状態は、糖尿病、例えばI型糖尿病(若年性糖尿病)およびII型糖尿病、下痢性疾患、虚血/再灌流傷害、網膜症、例えば糖尿病性網膜症または高尿酸素誘発網膜症、上昇した眼内圧または眼房水の分泌により特徴付けられる疾患、例えば緑内障、再灌流からの虚血性組織/臓器損傷および床ずれを含む。

【0089】

炎症状態、例えば炎症性気道疾患の阻害における“本発明の薬剤”の効果は、例えばSz

50

arka et al, J. Immunol. Methods(1997) 202:49-57;Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939;Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931;Cernadas et al(1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8;およびFozard et al(2002) European Journal of Pharmacological 438, 183-188に記載の通りの、気道炎症または他の炎症状態の動物モデル、例えばマウスまたはラットモデルにおいて証明できる。

【0090】

本発明の薬剤はまた、特に上記のような閉塞性または炎症性気道疾患の処置において、抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤または鎮咳剤のような他の医薬物質と、例えばこのような薬剤の治療の増強剤としてまたはこのような薬剤の必要な投与量もしくは起こり得る副作用を減少する手段として、組み合わせるのに有用である。

10

【0091】

本発明の薬剤を固定された医薬組成物として他の医薬物質と混合してよく、または、それを他の医薬物質の前に、同時にまたは後に別々に投与してよい。

【0092】

従って本発明は、前記の通りの本発明の薬剤と、抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤または鎮咳剤の組合せ剤を含み、該本発明の薬剤および該医薬物質は同じまたは異なる医薬組成物中にある。

【0093】

適当な抗炎症剤は、ステロイド、特にグルコルチコステロイド、例えばブデソニド、ベクロメタゾン (beclomethasone) ジプロピオネート、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニドまたはモメタゾンフロエート、またはWO 02 / 88167、WO 02 / 12266、WO 02 / 100879、WO 02 / 00679 (とりわけ実施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 および101のもの)、WO 03 / 35668、WO 03 / 48181、WO 03 / 62259、WO 03 / 64445、WO 03 / 72592、WO 04 / 39827 およびWO 04 / 66920に記載のステロイド；非ステロイド性グルコルチコイド受容体アゴニスト、例えばDE 10261874、WO 00 / 00531、WO 02 / 10143、WO 03 / 82280、WO 03 / 82787、WO 03 / 86294、WO 03 / 104195、WO 03 / 101932、WO 04 / 05229、WO 04 / 18429、WO 04 / 19935 およびWO 04 / 26248に記載のもの；LTD4アンタゴニスト、例えばモンテルカストおよびザフィルカスト；PDE4阻害剤、例えばシロミラスト (A riflo (登録商標) GlaxoSmithKline)、ロフルミラスト (Byk Gulden)、V - 11294A (Napp)、BAY 19 - 8004 (Bayer)、SCH - 351591 (Schering-Plough)、アロフィリン (Almirall Prodesfarma)、PD 189659 / PD 168787 (Parke-Davis)、AWD - 12 - 281 (Asta Medica)、CDC - 801 (Celgene)、SeLCD (TM) CC - 10004 (Celgene)、VM554 / UM565 (Vernalis)、T - 440 (田辺)、KW - 4490 (協和発酵工業)、およびWO 92 / 19594、WO 93 / 19749、WO 93 / 19750、WO 93 / 19751、WO 98 / 18796、WO 99 / 16766、WO 01 / 13953、WO 03 / 104204、WO 03 / 104205、WO 03 / 39544、WO 04 / 000814、WO 04 / 000839、WO 04 / 005258、WO 04 / 018450、WO 04 / 018451、WO 04 / 018457、WO 04 / 018465、WO 04 / 018431、WO 04 / 018449、WO 04 / 018450、WO 04 / 018451、WO 04 / 018457、WO 04 / 018465、WO 04 / 019944、WO 04 / 019945、WO 04 / 045607、WO 04 / 037805、WO 04 / 063197、WO 04 / 103998、WO 04 / 111044、WO 05012252、WO 05012253、WO 05 / 013995、WO 05 / 030725、WO 05 / 030212、WO 05 / 087744、WO 05 / 087745、WO 05 / 087749 およびWO 05 / 090345に記載のもの；およびアデノシンA_{2B}受容体アンタゴニスト、例えばWO 02 / 42298に記載のものを含む。

20

30

40

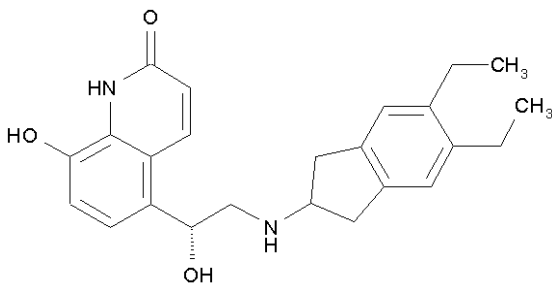
50

【 0 0 9 4 】

適当な気管支拡張剤は、抗コリン剤または抗ムスカリン剤、特にイプラトロピウムブロマイド、オキシトロピウムブロマイド、チオトロピウム塩および C H F 4 2 2 6 (Chiesi)、およびグリコピロレートだけでなく、E P 4 2 4 0 2 1、U S 3 7 1 4 3 5 7、U S 5 1 7 1 7 4 4、W O 0 1 / 0 4 1 1 8、W O 0 2 / 0 0 6 5 2、W O 0 2 / 5 1 8 4 1、W O 0 2 / 5 3 5 6 4、W O 0 3 / 0 0 8 4 0、W O 0 3 / 3 3 4 9 5、W O 0 3 / 5 3 9 6 6、W O 0 3 / 8 7 0 9 4、W O 0 4 / 0 1 8 4 2 2 および W O 0 4 / 0 5 2 8 5 に記載のもの；およびベータ - 2 アドレナリン受容体アゴニスト、例えばアルブテロール(サルブタモール)、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロールフェノテロール、プロカテロール、およびとりわけ、フォルモテロール、カルモテロールおよび薬学的に許容されるそれらの塩、および W O 0 0 7 5 1 1 4 の式 I の化合物(遊離または塩または溶媒和物形)(本文献は、引用により本明細書に包含させる)、好ましくはその実施例の化合物、とりわけ式

10

【 化 3 7 】



20

の化合物およびその薬学的に許容される塩、ならびに、W O 0 4 / 1 6 6 0 1 の式 I の化合物(遊離または塩または溶媒和物形)、およびまた E P 1 4 4 0 9 6 6、特開平 0 5 - 0 2 5 0 4 5、W O 9 3 / 1 8 0 0 7、W O 9 9 / 6 4 0 3 5、U S 2 0 0 2 / 0 0 5 5 6 5 1、W O 0 1 / 4 2 1 9 3、W O 0 1 / 8 3 4 6 2、W O 0 2 / 6 6 4 2 2、W O 0 2 / 7 0 4 9 0、W O 0 2 / 7 6 9 3 3、W O 0 3 / 2 4 4 3 9、W O 0 3 / 4 2 1 6 0、W O 0 3 / 4 2 1 6 4、W O 0 3 / 7 2 5 3 9、W O 0 3 / 9 1 2 0 4、W O 0 3 / 9 9 7 6 4、W O 0 4 / 1 6 5 7 8、W O 0 4 / 2 2 5 4 7、W O 0 4 / 3 2 9 2 1、W O 0 4 / 3 3 4 1 2、W O 0 4 / 3 7 7 6 8、W O 0 4 / 3 7 7 7 3、W O 0 4 / 3 7 8 0 7、W O 0 4 / 3 9 7 6 2、W O 0 4 / 3 9 7 6 6、W O 0 4 / 4 5 6 1 8、W O 0 4 / 4 6 0 8 3、W O 0 4 / 8 0 9 6 4、W O 0 4 / 0 8 7 1 4 2、W O 0 4 / 0 8 9 8 9 2、W O 0 4 / 1 0 8 6 7 5、W O 0 4 / 1 0 8 6 7 6、W O 0 5 / 0 3 3 1 2 1、W O 0 5 / 0 4 0 1 0 3、W O 0 5 / 0 4 4 7 8 7、W O 0 5 / 0 5 8 8 6 7、W O 0 5 / 0 6 5 6 5 0、W O 0 5 / 0 6 6 1 4 0 および W O 0 5 / 0 7 9 0 8 の化合物を含む。

30

【 0 0 9 5 】

適当な 2 機能性抗炎症性および気管支拡張性薬剤は、2 機能性ベータ - 2 アドレナリン受容体アゴニスト/ムスカリンアンタゴニスト、例えば U S 2 0 0 4 / 0 1 6 7 1 6 7、W O 0 4 / 7 4 2 4 6、W O 0 4 / 7 4 8 1 2 および U S 2 0 0 4 / 0 2 4 2 6 2 2 に記載のものを含む。

40

【 0 0 9 6 】

適当な抗ヒスタミン剤は、セチリジンヒドロクロライド、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン(loratidine)、デスロラタジン、ジフェンヒドラミンジフェンヒドラおよびフェキソフェナジンヒドロクロライド、アクティバスチン(activastine)、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチンおよびテルフェナジン(tefenadine)ならびに特開 2 0 0 4 - 1 0 7 2 9 9、W O 0 3 / 0 9 9 8 0 7 および W O 0 4 / 0 2 6 8 4 1 に記載のものを含む。

【 0 0 9 7 】

“本発明の薬剤”と抗炎症剤との他の有用な組み合わせは、ケモカイン受容体、例えば C C R - 1、C C R - 2、C C R - 3、C C R - 4、C C R - 5、C C R - 6、C C R -

50

7、CCR-8、CCR-9およびCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5のアンタゴニスト、特にCCR-5アンタゴニスト、例えばSchering-PloughアンタゴニストSC-351125、SCH-55700およびSCH-D、武田アンタゴニスト、例えばN-[[4-[[[6,7-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)-5H-ベンゾ-シクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]フェニル]-メチル]テトラヒドロ-N,N-ジメチル-2H-ピラン-4-アミニウムクロライド(TAK-770)、およびUS6166037(特に請求項18および19)、WO00/66558(特に請求項8)、WO00/66559(特に請求項9)、WO04/018425およびWO04/026873に記載のCCR-5アンタゴニストを含む。

【0098】

前記によって、本発明は、また、アデノシンA_{2A}受容体の活性化に応答する状態、例えば炎症性またはアレルギー性状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置法であって、処置を必要とする対象、特にヒト対象に、遊離形または薬学的に許容される塩の形の式Iの化合物を投与することを含む、方法も提供する。他の局面において、本発明は、アデノシンA_{2A}受容体の活性化に応答する状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置用薬剤の製造における、遊離形または薬学的に許容される塩の形の式Iの化合物を提供する。

【0099】

本発明の薬剤は、任意の適当な経路で、例えば経口で、例えば錠剤またはカプセルの形で；非経腸的に、例えば静脈内に；例えば炎症性または閉塞性気道疾患の処置において吸入で；例えばアレルギー性鼻炎の処置において鼻腔内に；例えばアトピー性皮膚炎の処置において、皮膚に局所的に；または、例えば炎症性腸疾患において直腸に投与できる。

【0100】

さらなる局面において、本発明はまた遊離形態または薬学的に許容される塩形態の式Iの化合物を、所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物を提供する。本組成物は、前記のような抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミンまたは鎮咳剤を併用治療剤として含み得る。このような組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤および製剤(galenic)分野で既知の技術を使用して製造できる。故に、経口投与形態は、錠剤およびカプセルを含む。局所投与用製剤は、クリーム、軟膏、ゲルまたは経皮送達系、例えばパッチの形を取り得る。吸入用組成物は、エアロゾルまたは他の噴霧可能製剤または乾燥粉末製剤を含み得る。

【0101】

本組成物がエアロゾル製剤を構成するとき、それは好ましくは、例えば、ヒドロ-フルオロ-アルカン(HFA)噴射剤、例えばHFA134aまたはHFA227またはこれらの混合物を含み、当分野で既知の1種以上の共溶媒、例えばエタノール(20重量%まで)、および/または1種以上の界面活性剤、例えばオレイン酸またはソルビタントリオレート、および/または1種以上の充填剤、例えばラクトースを含み得る。本組成物が乾燥粉末製剤を構成するとき、それは好ましくは、例えば、10ミクロンまでの粒子径を有する式(I)の化合物を、所望により望む粒子サイズ分布の希釈剤または担体、例えばラクトース、および湿度による製品性能の劣化に対する保護を助ける化合物、例えばステアリン酸マグネシウムと共に含み得る。本組成物が霧化(nebulised)製剤を構成するとき、それは好ましくは、例えば、水、共溶媒、例えばエタノールまたはプロピレングリコールおよび界面活性剤であり得る安定化剤を含む媒体中に、溶解または懸濁された式(I)の化合物を含む。

【0102】

本発明は、(A)吸入可能形態、例えばエアロゾルまたは他の噴霧可能組成物もしくは吸入可能粒子、例えば微粉化形態の式Iの化合物、(B)吸入可能形態の本発明の薬剤を含む吸入可能医薬、(C)吸入可能形態の式Iの化合物を、吸入装置と共に含む医薬製品、および(D)吸入可能形態の式Iの化合物を含む、吸入装置を含む。

【0103】

10

20

30

40

50

本発明の実施に際して用いる式 I の化合物量は、例えば、処置すべき特定の状態、望む効果および投与形態に依存して変わる。一般に、適当な吸入による適当な 1 日量は 0.005 から 10 mg の程度であり、一方経口投与に適当な 1 日量は 0.05 から 100 mg の程度である。

【0104】

本発明を下記実施例により説明する。

【実施例】

【0105】

使用する略語は下記の通りである：CDI は 1,1'-カルボニルジイミダゾールであり、DCM はジクロロメタンであり、DIPEA はジイソプロピルエチルアミンであり、DMF はジメチルホルムアミドであり、THF はテトラヒドロフランであり、HPLC は高速液体クロマトグラフィーであり、DMSO はジメチルスルホキシドであり、HCl は塩酸であり、TFA はトリフルオロ酢酸であり、そして DMAPI は 4-ジメチルアミノピリジンである。

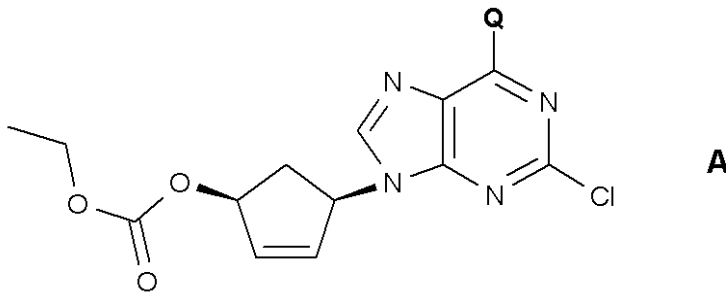
10

【0106】

中間体の製造

下記式(A)

【化38】



20

の中間体を下記表 1 に示し、その製造法は後記である。

【表 1】

表 1

中間体	Q	M/s (MH ⁺)
AA		504
AB		—
AC	C1	343

30

40

【0107】

中間体 AA

炭酸(1S,4R)-4-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペント-2-エニルエステルエチルエステル

AA1)(2-クロロ-9H-プリン-6-イル)-(2,2-ジフェニル-エチル)-アミン

:

2,6-ジクロロプリン(20.00g、106mmol)をTHF(250ml)にアルゴン雰囲気

50

気下で溶解する。ジイソプロピルアミン(16.38 g、127 mmol)、続いて2,2-ジフェニルエチル-アミン(25.00 g、127 mmol)を添加し、反応混合物を50 で攪拌する。反応は、6時間後にLCMSで完了したことが示される。50%の溶媒を真空で除去し、MeOHで置き換える。得られる沈殿を濾取し、乾燥させて、表題化合物を得る。¹H nmr(*d*₆-DMSO, 400 MHz); 8.05(br s, 1H), 7.35-7.10(m, 10H), 4.55(m, 1H), 4.10(m, 2H), MS(ES+) m/e 350(MH⁺)。

【0108】

AA2)(1S, 4R)-4-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペント-2-エノール:

(2-クロロ-9H-プリン-6-イル)-(2,2-ジフェニル-エチル)-アミン(12.92 g、36.97 mmol)を、アルゴン雰囲気下オープン乾燥したフラスコに入れる。乾燥脱気THF(100 mL)および乾燥DMSO(2 mL)を添加し、懸濁液を氷浴上で冷却する。水素化ナトリウム95%(0.89 g、36.97 mmol)を次いでゆっくり添加し、溶液を室温で30分攪拌する。(1S, 4R)-cis-4-アセトキシ-2-シクロペンテン-1-オール(5.00 g、35.20 mmol)およびトリフェニル-ホスフィン(1.38 g、5.28 mmol)を、アルゴン雰囲気下オープン乾燥したフラスコに入れる。乾燥脱気THF(50 mL)を添加する。この溶液をシリンジを介してアニオン溶液に添加する。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.03 g、1.76 mmol)を次いで添加し、反応混合物を50 で3時間攪拌する。反応混合物を冷却し、溶媒を真空で除去する。残渣をジクロロメタン(50 mL)に取り込み、激しく攪拌しているジエチルエーテル(300 mL)に注ぐ。沈殿を濾取し、濾液を取り、溶媒を真空で除去して、表題化合物を得る。¹H nmr(CDCl₃, 400 MHz); 7.65(m, 1H), 7.35-7.15(m, 10H), 6.35(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.50(m, 1H), 5.25(d, 1H), 4.85(t, 1H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.15(d, 1H), MS(ES+) m/e 432(MH⁺)。

【0109】

AA3)炭酸(1S, 4R)-4-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペント-2-エニルエステルエチルエステル:

(1S, 4R)-4-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペント-2-エノール(3.00 g、6.95 mmol)を、アルゴン雰囲気下オープン乾燥したフラスコに入れる。乾燥THF(100 mL)、続いて乾燥ピリジン(1.10 g、13.90 mmol)を添加する。クロロギ酸エチル(3.02 g、27.80 mmol)をゆっくり添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をジクロロメタン(200 mL)および10%クエン酸(200 mL)に分配する。有機層を水(150 mL)および塩水(150 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。表題化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、イソヘキサン/酢酸エチル2:1)による精製後に得る。¹H nmr(CDCl₃, 400 MHz); 7.70(br s, 1H), 7.35-7.15(m, 10H), 6.35(m, 1H), 6.15(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.65(m, 2H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 4.20(q, 2H), 3.10(m, 1H), 1.95(d, 1H), 1.30(t, 3H), MS(ES+) m/e 504(MH⁺)。

【0110】

中間体AB

炭酸(1S, 4R)-4-(6-{[ビス-(4-メトキシ-フェニル)-メチル]-アミノ}-2-クロロ-プリン-9-イル)-シクロペント-2-エニルエステルエチルエステル

AB1)ビス-(4-メトキシ-フェニル)-メタノンオキシム

4,4'-ジメトキシベンゾフェノン(25 g、103 mmol)をエタノール(150 mL)およびピリジン(30 mL)に懸濁する。ヒドロキシルアミンヒドロクロライド(21.50 g、310 mmol)を添加し、反応混合物を3時間還流する。反応混合物を冷却し、溶媒を真空で除去する。残渣を酢酸エチル(500 mL)および水(500 mL)に分配する。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。表題化合物を酢酸エチル/シクロヘキサンからの結晶化の後に得る。¹H nmr(CDCl₃, 400 MHz); 7.70(s, 1H), 7.40(d of d, 4H)

, 6.95(d, 2H), 6.85(d, 2H), 3.85(s, 3H), 3.80(s, 3H)。

【 0 1 1 1 】

A B 2) C, C - ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチルアミン

ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メタノンオキシム (2 0 g、 7 7 . 8 2 mmol) をアンモニア (4 5 0 mL) およびエタノール (9 0 mL) に懸濁する。酢酸アンモニウム (3 . 0 0 g、 3 8 . 9 1 mmol) を添加し、続いて亜鉛末 (2 5 . 2 9 g、 3 8 9 . 1 mmol) をゆっくり添加する。添加が完了したら、反応混合物をゆっくり 5 0 に加熱する。発泡が止んだら、反応混合物を 4 時間還流する。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (2 5 0 mL) を添加する。反応混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、相を分離する。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去して、表題化合物を得る。¹H nmr (C D C l ₃, 4 0 0 MHz); 7.2 5 (d, 4 H), 6.8 0 (d, 4 H), 5.1 0 (s, 1 H), 3.7 5 (s, 6 H)。

10

【 0 1 1 2 】

A B 3) ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - (2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) - アミン :

表題化合物を 2, 6 - ジクロロプリンおよび C, C - ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチルアミン (A B 2) から、中間体 A A 1 に準じた方法を使用して製造する。¹H nmr (d₆-DMSO, 4 0 0 MHz); 8.2 0 (b r s, 1 H), 7.2 5 (d, 4 H), 6.9 0 (d, 4 H), 3.7 5 (s, 6 H), 3.1 5 (m, 1 H), MS (E S +) m / e 3 9 6 (M H ⁺)。

【 0 1 1 3 】

A B 4) (1 S, 4 R) - 4 - (6 - { [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ } - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エノール :

20

表題化合物をビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - (2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) - アミン (A B 3) から、中間体 A A 2 に準じた方法を使用して製造する。¹H nmr (C D C l ₃, 4 0 0 MHz); 9.1 0 (m, 1 H), 8.1 0 (m, 1 H), 7.3 0 (d, 4 H), 6.9 0 (d, 4 H), 6.5 5 (d, 1 H), 6.2 0 (m, 1 H), 5.9 5 (m, 1 H), 5.4 0 (m, 1 H), 5.3 0 (d, 1 H), 4.7 0 (m, 1 H), 3.7 0 (s, 6 H), 2.9 0 (m, 1 H), 1.7 0 (m, 1 H), MS (E S +) m / e 4 7 8 (M H ⁺)。

【 0 1 1 4 】

A B 5) 3 - オキシ - ベンゾトリアゾール - 1 - カルボン酸エチルエステル :

表題化合物を 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールから、Wuts, Peter G. M. et al Organic Letters (2 0 0 3), 5 (9), 1 4 8 3 - 1 4 8 5 の方法により製造する。¹H nmr (C D C l ₃, 4 0 0 MHz); 8 . 2 0 (d, 1 H), 8.0 0 (d, 1 H), 7.7 5 (t, 1 H), 7.5 5 (t, 1 H), 4.6 0 (q, 2 H), 1.5 5 (t, 3 H)。

30

【 0 1 1 5 】

A B 6) 炭酸 (1 S, 4 R) - 4 - (6 - { [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ } - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニルエステルエチルエステル :

(1 S, 4 R) - 4 - (6 - { [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ } - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エノール (8 . 0 0 g、 1 6 . 7 5 mmol) を、アルゴン雰囲気下オープン乾燥したフラスコに入れる。乾燥ピリジン (8 0 mL)、続いてジイソプロピルアミン (1 6 mL) を添加する。触媒量の D M A P、続いて 3 - オキシ - ベンゾトリアゾール - 1 - カルボン酸エチルエステル (6 . 9 4 g、 3 3 . 5 0 mmol) を添加する。反応混合物を室温で攪拌する。反応は、 1 8 時間後に T L C で完了したことが示される。溶媒を真空で除去し、残渣を酢酸エチル (5 0 0 mL) および 2 M H C l (2 0 0 mL) に分配する。有機層を水 (1 5 0 ml) および塩水 (1 5 0 ml) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。表題化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロ - メタン / メタノール 5 0 : 1) による精製後に得る。¹H nmr (C D C l ₃, 4 0 0 MHz); 7.8 0 (s, 1 H), 7.2 5 (d o f d, 4 H), 6.8 5 (d o f d, 4 H), 6.6 5 (m, 1 H), 6.5 0 (m, 1 H), 6.3 5 (m, 1 H), 6.1 5 (m, 1 H), 5.6 5 (m, 2 H), 4.2 5 (q, 2 H), 3.8 0 (s, 6 H), 3.1 0 (m, 1 H), 1.9 5 (m, 1 H), 1.3 5 (t, 3 H)。

40

【 0 1 1 6 】

中間体 A C

50

炭酸(1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニ
ルエステルエチルエステル

AC1)(1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 -
エノール :

2, 6 - ジクロロプリン(10 g、52.90 mmol)、(1S, 4R) - cis - 4 - アセト
キシ - 2 - シクロペンテン - 1 - オール(10 g、70.40 mmol)、トリス(ジベンジリデ
ンアセトン)ジパラジウム(0)(3.20 g、3.50 mmol)およびポリマー支持トリフェニ
ルホスフィン(~ 3 mmol / g、11.60 g、35.00 mmol)を、アルゴン雰囲気下オーブ
ン乾燥したフラスコに入れる。乾燥脱気THF(80 mL)を添加し、反応混合物を穏やかに
5分撹拌する。トリエチルアミン(20 mL)を添加し、反応混合物を50 で撹拌する。反
応は、1時間後にLCMSで完了したことが示される。反応混合物を冷却し、ポリマー支
持トリフェニルホスフィンを濾取し、溶媒を真空で除去する。表題化合物を、フラッシュ
カラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン/メタノール25 : 1)による精製後
に得る。¹H nmr(CDCl₃, 400 MHz); 8.30(s, 1H), 6.40(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.50(m, 1H
) , 4.95(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.10(m, 1H), MS(ES+)m/e 271(MH⁺)。 10

【0117】

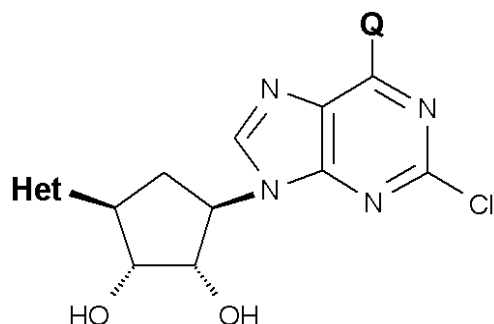
AC2)炭酸(1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント -
2 - エニルエステルエチルエステル :

表題化合物を(1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント
- 2 - エノール(AC1)から、中間体AA3に準じた方法を使用して製造する。MeOH 20
からの結晶化による精製。¹H nmr(CDCl₃, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 6.45(m, 1H), 6.25(m,
1H), 5.75(m, 1H), 5.70(m, 1H), 4.25(q, 2H), 3.20(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.35(t, 3
H), MS(ES+)m/e 343(MH⁺)。 30

【0118】

下記式(B)

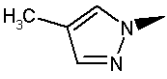
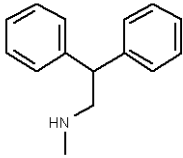
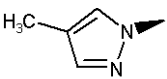
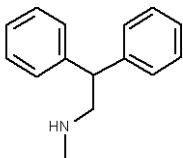
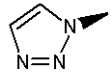
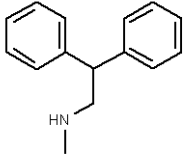
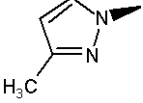
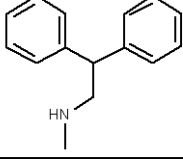
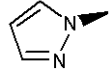
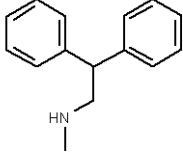
【化39】



の中間体を表2に示し、製造法の記載は後記である。

【表 2】

表 2

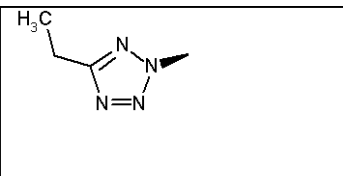
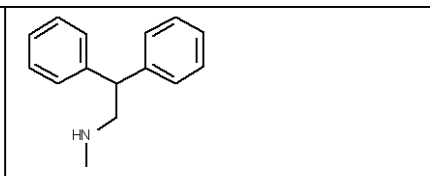
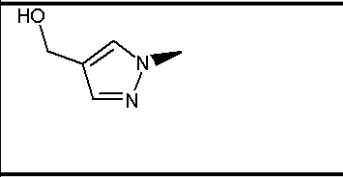
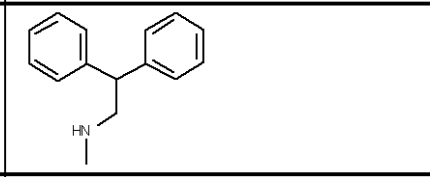
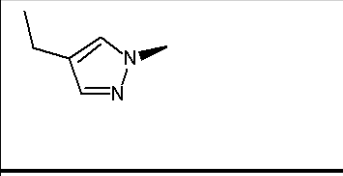
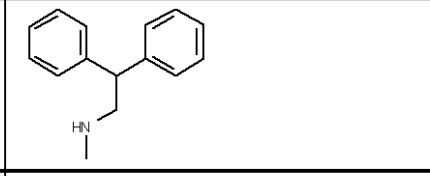
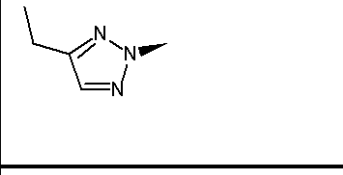
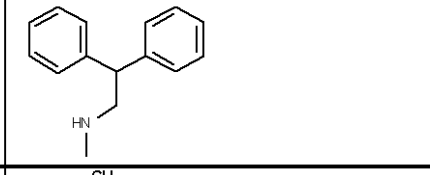
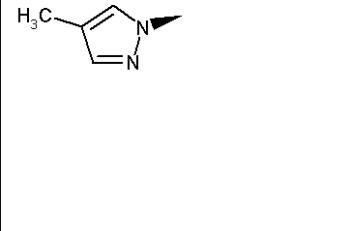
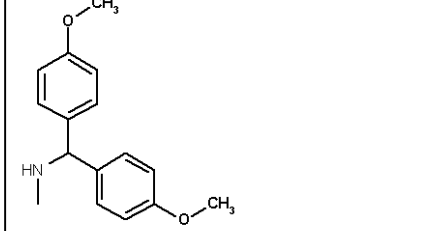
中間体	He t	Q
BA 1		
BA 2		
BA 3		
BA 4		
BA 5		

10

20

【 0 1 1 9 】

【表 3】

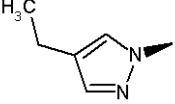
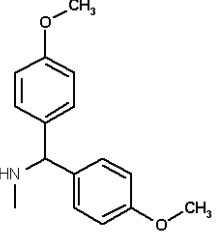
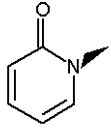
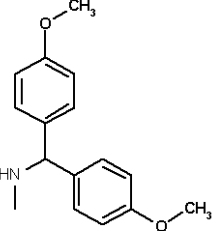
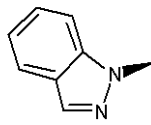
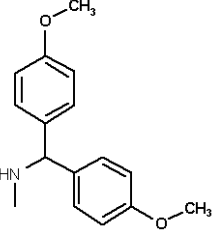
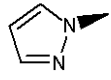
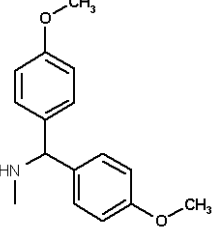
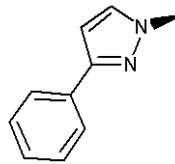
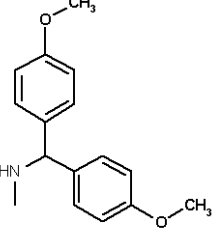
BA 6		
BA 7		
BA 8		
BA 9		
BB 1		

10

20

【 0 1 2 0 】

【表 4】

BB 2		
BB 3		
BB 4		
BB 5		
BB 6		

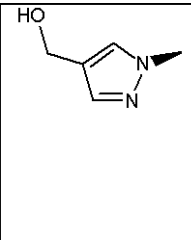
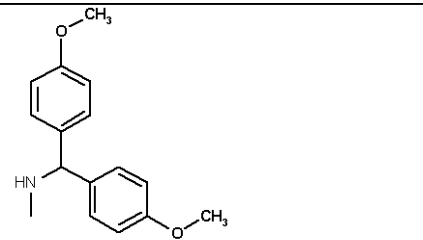
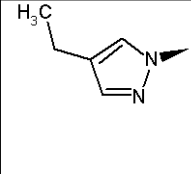
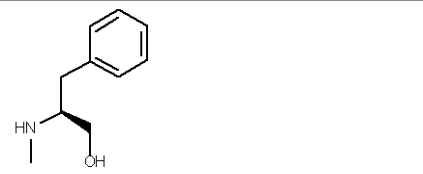
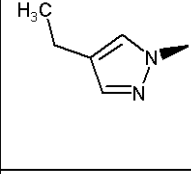
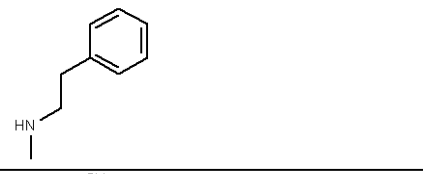
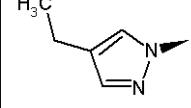

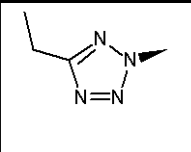
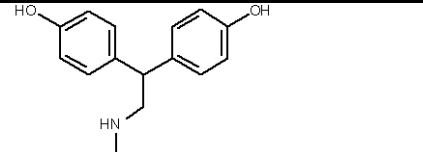
10

20

30

【 0 1 2 1 】

【表 5】

BB 7		
BC 1		
BD 1		
BE 1		
BF 1		

10

20

【0122】

中間体 B A 1

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

30

a) {2 - クロロ - 9 - [(1 R, 4 S) - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 2 - エニル] - 9 H - プリン - 6 - イル} - (2, 2 - ジフェニル - エチル) - アミン

炭酸 (1 S, 4 R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体 A A) (2.00 g、3.97 mmol) を、アルゴン雰囲気下オープン乾燥したフラスコに入れる。乾燥脱気 THF (20 mL)、続いて 4 - メチル - ピラゾール (0.36 g、4.37 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.16 g、0.60 mmol) を添加する。テトラキス(トリフェニル - ホスフィン)パラジウム(0) (0.23 g、0.20 mmol) を次いで添加し、反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、表題化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、イソヘキサン / 酢酸エチル 1 : 2) による精製後に得る。¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.10 (br s, 1H), 7.35-7.15 (m, 12H), 6.25 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), MS (ES+) m/e 496 (MH⁺)。 40

40

【0123】

b) (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール:

{2 - クロロ - 9 - [(1 R, 4 S) - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 2 - エニル] - 9 H - プリン - 6 - イル} - (2, 2 - ジフェニル - エチル) - アミン(50

50

工程 1)(1.50 g、3.03 mmol)を THF (30 mL)に溶解する。N - メチル - モルホリン N - オキシド(0.71 g、6.06 mmol)、続いて四酸化オスミウム(3 mL、4%水溶液)を添加する。反応混合物を室温で18時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、表題化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン/メタノール 25 : 1)による精製後に得る。¹H nmr(CDCl₃, 400 MHz);7.90(br s, 1H), 7.40-7.15(m, 12H), 5.95(m, 1H), 5.65(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.65(m, 2H), 4.35(t, 1H), 4.30(m, 2H), 3.70(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.10(s, 3H), MS(ES+)m/e 531(MH⁺)。

【0124】

中間体 B A 2 - B A 5

これらの化合物、すなわち、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 2) ;

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - [1, 2, 3]トリアゾル - 1 - イル - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 3) ;

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 4) ;

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - シクロ - ペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 5) ;

は、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 1)の方法に準じて、工程 1 の 4 - メチルピラゾールを適当な 5 員窒素ヘテロ環に代えて、製造する。

【0125】

中間体 B A 6

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

a) 2, 6 - ジクロロ - 9 - [(1 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペント - 2 - エニル] - 9 H - プリン :

炭酸(1 S, 4 R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体 A C)(3 g、8.75 mmol)、5 - エチル - 2 H - テトラゾール(0.94 g、9.62 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.40 g、0.44 mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.35 g、1.32 mmol)を、アルゴン雰囲気下オープン乾燥したフラスコに入れる。乾燥脱気 THF (40 mL)を添加し、反応混合物を穏やかに5分攪拌する。トリエチルアミン(20 mL)を添加し、反応混合物を室温で1時間。反応混合物を冷却し、溶媒を真空で除去する。残渣をメタノール(50 mL)に取り込み、固体を濾取した - 生成物。¹H nmr(CDCl₃, 400 MHz);8.55(s, 1H), 6.35(m, 1H), 6.25(m, 1H), 6.05(m, 1H), 5.90(m, 1H), 3.45(m, 1H), 2.85(q, 2H), 2.30(m, 1H), 1.30(t, 3H), MS(ES+)m/e 351(MH⁺)。

【0126】

b){2 - クロロ - 9 - [(1 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペント - 2 - エニル] - 9 H - プリン - 6 - イル} - (2, 2 - ジフェニル - エチル) - アミン :

2, 6 - ジクロロ - 9 - [(1 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) -

10

20

30

40

50

シクロペント - 2 - エニル] - 9 H - プリン(工程 1)(0.2 g、0.57 mmol)を THF (5 ml)にアルゴン雰囲気下溶解する。ジイソプロピルアミン(0.088 g、0.68 mmol)、続いて 2, 2 - ジフェニルエチルアミン(0.123 g、0.63 mmol)を添加し、反応混合物を 50 で 4 時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をジクロロメタン(20 mL)および 2 M HCl (20 mL)に分配する。有機層を飽和 NaHCO₃ (20 mL)、水(20 mL)および塩水(20 mL)で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去して、表題化合物を得る。¹H nmr(CDCI₃, 400 MHz); 8.20(br s, 1H), 7.30-7.10(m, 10H), 6.30(m, 1H), 6.20(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.80(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.20(m, 2H), 3.35(m, 1H), 2.85(q, 2H), 2.20(m, 1H), 1.30(t, 3H), MS(ES+)m/e 512(MH⁺)。 10

【0127】

c)(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール :

表題化合物を{2 - クロロ - 9 - [(1 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペント - 2 - エニル] - 9 H - プリン - 6 - イル} - (2, 2 - ジフェニル - エチル) - アミン(工程 1)から、中間体 BA 1、工程 2 に準じた方法を使用して製造する。精製は逆相カラムクロマトグラフィーによる(IsoluteTM C18、0 - 100 %アセトニトリルの水溶液 - 0.1 % TFA)。¹H nmr(MeOD, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 7.45-7.15(m, 10H), 5.30(m, 1H), 4.95(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(m, 2H), 4.10(q, 2H), 3.05(m, 1H), 2.75(m, 1H), 1.25(t, 3H), MS(ES+)m/e 546(MH⁺)。 20

【0128】

中間体 BA 7

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

この化合物を炭酸(1 S, 4 R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体 AC)から、中間体 BA 6 と同じ方法を使用して、5 - エチル - 2 H - テトラゾールを(1 H - ピラゾール - 4 - イル) - メタノール(工程 1)に置き換えて、製造する。MS(ES+)m/e 546(MH⁺)。 30

【0129】

中間体 BA 8

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

この化合物を炭酸(1 S, 4 R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体 AC)から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 BA 6)に準じた方法を使用して、5 - エチル - 2 H - テトラゾールを4 - エチル - 1 H - ピラゾール(中間体 CA)(最初の工程 a)に置き換えて、製造する。MS(ES+)m/e 544.23(MH⁺) 40

【0130】

中間体 BA 9

3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

この化合物を炭酸(1 S, 4 R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体 AC)から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 BA 6)に準じた方法を使用して、5 - エチル - 2 H - テトラゾールを4 - エチル - 2 H - [1 50

, 2, 3]トリアゾール(最初の工程 a)に置き換えて、製造する。MS(E S+)m/e 545.24(MH⁺)

【0131】

中間体 BB1 - BB6

これらの化合物、すなわち、

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 BB1);

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 BB2);

1 - ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {6 - [2, 2 - ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル} - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル) - 1H - ピリジン - 2 - オン(中間体 BB3);

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - {6 - [2, 2 - ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル} - 5 - インダゾル - 1 - イル - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 BB4);

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - {6 - [2, 2 - ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル} - 5 - ピラゾル - 1 - イル - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 BB5);

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - {6 - [2, 2 - ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル} - 5 - (3 - フェニル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 BB6);

は、1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 BA1)の方法に準じて、工程(a)の炭酸(1S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体 AA)を炭酸(1S, 4R) - 4 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体 AB)およびに置き換えて、4 - メチルピラゾールを適当な5員窒素ヘテロ環に置き換えて、製造する。

【0132】

中間体 BB7

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

a)(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - [4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - ピラゾル - 1 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール:

表題化合物を、1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 BA1)の方法に準じて、工程1の炭酸(1S, 4R) - 4 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体 AA)を炭酸(1S, 4R) - 4 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペンタン - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体 AB)に置き換えて、および4 - メチルピラゾールを4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - 1H - ピラゾールに置き換えて、製造する。¹H nmr(CDCl₃, 400 MHz); 7.70(m, 4H), 7.50-7.20(m, 13H), 6.85(m, 4H), 6.60(s, 1H), 5.60(s, 1H), 4.80(m, 1H), 4.70(m, 4H)

10

20

30

40

50

, 4.30(m, 1H), 3.80(s, 6H), 3.00(m, 1H), 2.70(m, 1H), 1.10(s, 9H)。

【0133】

b)(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール :

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - [4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - ピラゾル - 1 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(工程 1)(0.2g、0.24mmol)をTHF(0.5mL)と共にフラスコに入れる。テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1M、0.26mL、0.26mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、表題化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン/メタノール25:1)による精製後に得る。MS(E⁺)m/e 592(MH⁺)。

【0134】

中間体BC1

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

この化合物を、炭酸(1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体AC)から、中間体BA6と同じ方法を使用して、5 - エチル - 2H - テトラゾールを4 - エチルピラゾール(工程1)に置き換えて、および2, 2 - ジフェニルエチルアミンを(S) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オールに置き換えて、製造する。LCMS(電子スプレー): m/z [MH⁺] 498.25 ¹H NMR(MeOD): 1.25(t, 3H), 2.55(q, 2H), 2.55(m, 1H), 2.95(m, 2H), 3.05(m, 1H), 3.70(m, 3H), 4.25(m, 1H), 4.60(m, 2H), 4.70(m, 1H), 7.20(m, 5H), 7.40(s, 1H), 7.80(s, 1H), 8.30(s, 1H)。

【0135】

中間体BD1

(1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

これは、炭酸(1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体AC)から、中間体BA6と同じ方法を使用して、5 - エチル - 2H - テトラゾールを4 - エチルピラゾール(工程1)に置き換えて、および2, 2 - ジフェニル - エチルアミンをフェニルエチルアミンに置き換えて、製造する。LCMS(電子スプレー): m/z [MH⁺] 468.20 ¹H NMR(MeOD): 1.25(t, 3H), 2.55(q, 2H), 2.65(m, 1H), 2.95(m, 1H), 3.00(t, 2H), 3.70(m, 1H), 3.85(m, 2H), 4.30(m, 1H), 4.70(m, 2H), 7.30(m, 5H), 7.40(s, 1H), 7.70(s, 1H), 8.30(s, 1H)。

【0136】

中間体BE1

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - (2 - クロロ - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

これは、炭酸(1S, 4R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペント - 2 - エニルエステルエチルエステル(中間体AC)から、中間体BA6と同じ方法を使用して、5 - エチル - 2H - テトラゾールを4 - エチルピラゾール(工程1)に置き換えて、および2, 2 - ジフェニル - エチルアミンを1 - エチル - プロピルアミンに置き換えて、製造する。LCMS(電子スプレー): m/z [MH⁺] 434.23 ¹H NMR(MeOD): 0.85(t, 9H), 1.15(q, 2H), 1.50(m, 2H), 1.60(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.80(m, 1H), 4.10(m, 1H), 4.15(m, 1H), 4.60(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.70(s, 1H), 8.20(s, 1H)。

【0137】

10

20

30

40

50

中間体 B F 1

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - { 6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル
アミノ] - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル } - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル)
- シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

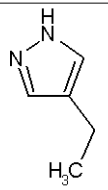
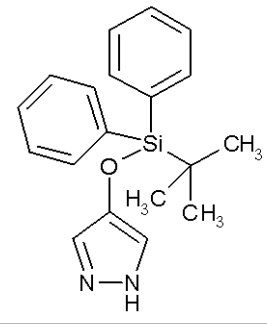
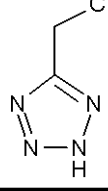
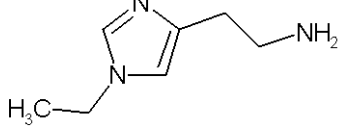
この化合物を炭酸 (1 S, 4 R) - 4 - (2, 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル) - シクロペン
ト - 2 - エニルエステルエチルエステル (中間体 A C) から、 (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) -
3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 -
エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (中間体 B A
6) に準じた方法を使用して、 2, 2 - ジフェニルエチルアミンを 4, 4' - (2 - アミノエ
チリデン) ビス - フェノール (第二の工程 b) に置き換えて、製造する。MS (ES +) m /
e 578.34 (MH +)

【 0 1 3 8 】

表 3 に示す下記 N - ヘテロ環式中間体は、式 B の中間体の合成に使用し、製造法の記載
は後記である。

【 表 6 】

表 3

中間体	構造
CA	
CB	
CC	
CD	

【 0 1 3 9 】

中間体 C A

4 - エチル - 1 H - ピラゾール

a) 4 - トリメチルシリルエチニル - 1 H - ピラゾール :

4 - ヨード - 1 H - ピラゾール (20.0 g, 103 mmol) を無水 T H F (150 ml) に溶
解し、トリメチルシリルアセチレン (72.8 ml, 515 mmol) を不活性雰囲気下添加す
る。ジエチル - アミン (150 ml)、ビス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロラ
イド (10.8 g, 15 mmol) およびヨウ化銅 (2.9 g, 15 mmol) を添加し、反応混合物を
室温で 3 時間攪拌する。溶媒を減圧下除去する。残渣をジエチルエーテルに溶解し、不溶

10

20

30

40

50

性不純物を濾取する。溶媒を減圧下除去する。残渣をメタノールに溶解し、不溶性不純物を除去する。溶媒を減圧下除去する。残渣を乾燥シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテル：イソヘキサン(20：80から100：0)の勾配系で溶出して、表題化合物を得る。[MH⁺] 165.07 ¹H NMR(DMSO):0.00(s, 9H), 7.45(s, 1H), 7.90(s, 1H), 12.90(br s, 1H)

【0140】

b) 4 - エチニル - 1 H - ピラゾール :

4 - トリメチルシラニルエチニル - 1 H - ピラゾール(6.5 g、0.040 mol)のTHF(50 ml)溶液を水酸化リチウム(0.95 g、0.040 mol)の水(10 ml)溶液で処理し、室温で2日間攪拌する。反応混合物を酢酸で中和し、溶媒を減圧下除去する。水およびジクロロメタンを残渣に添加する。沈殿を濾取し、水性層を分離する。水性層をn-ブタノールで洗浄し、減圧下で蒸発させて、表題化合物を得る。[MH⁺] 93.04 ¹H NMR(MeOD):3.30(s, 1H), 7.70(br s, 2H)。

10

【0141】

c) 4 - エチル - 1 H - ピラゾール :

4 - エチニル - 1 H - ピラゾール(0.74 g、0.008 mol)のエタノール(40 ml)溶液を、パラジウム/炭素(0.074 g、10 wt%)で処理する。反応混合物を18時間水素化し、次いで触媒を濾取し、濾液を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得る。[MH⁺] 97.07 ¹H NMR(MeOD):1.20(t, 3H), 2.55(q, 2H), 7.40(s, 2H)。

20

【0142】

中間体 C B

4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - 1 H - ピラゾール

a) (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - メタノール :

4 - エチルピラゾールカルボキシレート(10 g、71.40 mmol)を、アルゴン雰囲気下オープン乾燥したフラスコに入れる。乾燥THF(100 mL)を添加し、続いてリチウムアルミニウムヒドライド(THF中1 M、100 mL、100 mmol)を滴下する。添加が完了したら、反応混合物を50 で攪拌する。反応は、4時間後にNMRで完了したことが示される。反応混合物を氷浴上で冷却し、反応混合物を水(3.8 mL)、次いで15%水酸化ナトリウム(3.8 mL)および最後に再び水(11.4 mL)でクエンチする。溶媒を真空で除去し、固体をSoxhlet装置に入れる。THFを、系を通して24時間還流する。溶媒を真空で除去して、表題化合物を得る。¹H nmr(MeOD, 400 MHz);7.60(s, 2H), 4.55(s, 2H)。

30

【0143】

b) 4 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - 1 H - ピラゾール :

(1 H - ピラゾール - 4 - イル) - メタノール(0.55 g、5.61 mmol)およびイミダゾール(0.953 g、14.00 mmol)を、アルゴン雰囲気下オープン乾燥したフラスコに入れる。乾燥DMF(2.2 mL)、続いてtert - ブチルジフェニルシリルクロライド(1.85 g、6.73 mmol)を添加する。反応混合物を室温で攪拌する。反応は、18時間後にTLCで完了したことが示される。反応混合物をジクロロメタン(50 mL)および水(50 mL)に分配する。有機層を水(20 mL)および塩水(20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。表題化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル/イソヘキサン1：8)による精製後に得る。¹H nmr(CDCl₃, 400 MHz);7.70(m, 4H), 7.50(m, 2H), 7.40(m, 6H), 4.75(s, 2H), 1.10(s, 9H)。

40

【0144】

中間体 C C

5 - エチル - 2 H - テトラゾール

a) 5 - ビニル - 2 H - テトラゾール :

この化合物をアクリロニトリル、ナトリウムアジドおよびアルミニウムクロライドから、C. Arnold, JrおよびD. N. Thatcher J. Org. Chem. 1969, 34, 1141の方法により製造する。¹H nmr(CDCl₃, 400 MHz);6.95(d of d, 1H), 6.45(d of d, 1H), 5.95(d of d, 1H)。

50

【 0 1 4 5 】

b) 5 - エチル - 2 H - テトラゾール :

5 - ビニル - 2 H - テトラゾール (1 . 2 0 g、 1 2 . 5 0 mmol) をメタノール (7 5 ml) に溶解し、触媒量の 1 0 % パラジウム炭を添加し、溶液を H₂ 雰囲気下に置くことにより化合物を水素化する。反応は、1 時間後に T L C で完了したことが示される。触媒を濾取し、溶媒を真空で除去して、表題化合物を得る。¹H nmr (アセトン-d₆, 400 MHz); 3.00(q, 2 H), 1.35(t, 3H)。

【 0 1 4 6 】

中間体 C D

2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミン

10

a) 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - イミダゾ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - オン :

これは、ヒスタミンから、Rahul Jain および Louis A. Cohen Tetrahedron 1996, 52, 5363 の方法により製造する。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.15(s, 1H), 6.85(s, 1H), 3.50(t, 2H), 3.00(t, 2H)。

【 0 1 4 7 】

b) 2 - エチル - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - イウムアイオダイド :

7, 8 - ジヒドロ - 6 H - イミダゾ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - オン (1 . 0 0 g、 7 . 3 0 mmol) およびヨウ化エチル (3 . 4 2 g、 2 1 . 9 0 mmol) を 1 0 - 2 0 mL マイクロ波用バイアルに入れる。アセトニトリル (1 0 mL) を添加し、反応混合物をマイクロ波照射を用いて 1 2 0 で加熱する。反応は、1 時間後に N M R で完了したことが示される。結晶性物質を濾取し、氷冷アセトニトリルで洗浄して、表題化合物を得る。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.60(s, 1H), 4.35(q, 2H), 3.65(t, 2H), 3.15(t, 2H), 1.60(t, 3H)。

20

【 0 1 4 8 】

c) 2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミン :

表題化合物を 2 - エチル - 5 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - イウムアイオダイドから、Rahul Jain および Louis A. Cohen Tetrahedron 1996, 52, 5363 の方法により製造する。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.60(s, 1H), 6.95(s, 1H), 4.00(q, 2H), 2.90(t, 2H), 2.70(t, 2H), 1.45(t, 3H)。

30

【 0 1 4 9 】

中間体 D A

6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステルヒドロクロライド (国 際 特 許 出 願 W O 0 1 / 9 4 3 6 8 に 記 載 の 方 法 を 使 用 し て 製 造) (1 8 . 2 g、 4 0 . 9 mmol) を、アルゴン雰囲気下オープン乾燥したフラスコに入れる。乾燥 CHCl₃ (2 5 0 mL) および N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (5 0 mL) を反応混合物に添加する。反応混合物を 1 時間還流する。反応混合物を冷却し、溶媒を真空で除去する。得られる固体を MeOH (2 0 0 mL) に取り込み、濾過した白色固体を MeOH (2 × 2 0 0 mL) で洗浄する。固体を水に懸濁し、3 0 分超音波処理し、濾過し、水 (1 0 0 mL)、MeOH (2 × 1 0 0 mL) で洗浄し、真空オープンで乾燥させて、表題化合物を得る。¹H NMR (DMSO, 400 MHz); 8.30(m, 1H), 8.50(m, 1H) 7.45-7.20(m, 10H), 4.80-4.55(m, 2H), 4.20(m, 2H), 4.00(m, 2H), 3.4(s, 2H)。

40

【 0 1 5 0 】

中間体 D B

6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - ((1 R, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - シクロペント - 2 - エニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (中間体 D A) (1 0 . 8 g、 2 8 . 9 mmol) を、アルゴン雰囲気下オープン乾燥したフラスコに入れる。乾燥脱気テトラヒドロフラン (2 0 0 mL) および乾燥ジメチルスルホキシド

50

(5 mL)を添加し、懸濁液を氷浴上で冷却する。水素化ナトリウム95%(0.69 g、28.9 mmol)を次いでゆっくり添加し、溶液を室温で30分攪拌する。(1S, 4R)-cis-4-アセトキシ-2-シクロペンテン-1-オール(3.9 g、27.5 mmol)、トリフェニルホスフィン(1.08 g、4.13 mmol)およびテトラキス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム(0)(1.27 g、1.38 mmol)を、アルゴン雰囲気下オープン乾燥したフラスコに入れる。乾燥脱気テトラヒドロフラン(20 mL)を添加し、室温で30分攪拌する。この溶液をアニオン溶液にシリンジを介して添加し、次いで50 で6時間攪拌する。反応混合物を冷却し、溶媒を真空で除去する。表題化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ- (シリカ、0%から10% MeOHのDCM溶液)による精製後に得る。¹H NMR(MeOD, 400 MHz); 8.15(s, 1H), 7.40-7.15(m, 10H), 6.30(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.60(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.85(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.30(m 2H), 4.00(s, 2H), 2.65(s, 3H)。

10

【0151】

中間体DC

6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-((1R,4S)-4-エトキシカルボニルオキシ-シクロペント-2-エニル)-9H-プリン-2-カルボン酸メチルエステル

この化合物を、炭酸(1S, 4R)-4-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペント-2-エニルエステルエチルエステル(中間体AA3)の方法に準じて、(1S, 4R)-4-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-シクロペント-2-エノールを6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-((1R,4S)-4-ヒドロキシ-シクロペント-2-エニル)-9H-プリン-2-カルボン酸メチルエステル(工程2)に置き換えて、製造する。MS (ES+) m/e 528.3 (MH⁺)。

20

【0152】

中間体E

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-ジヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンチル]-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9H-プリン-2-カルボン酸(2-アミノ-エチル)-アミド

9-[(1R,4S)-2,3-ジヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンチル]-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9H-プリン-2-カルボン酸メチルエステル(361 mg、0.63 mmol)をエチル-1,2-ジアミン(3.8 g、63.4 mmol)に溶解する。反応混合物を105 で1 1/2時間加熱する。反応混合物を真空で減少させる。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ- (C18、0% MeCNから100% MeCNのH₂O溶液+0.1%トリフルオロ酢酸を勾配として)で精製する。表題化合物のトリフルオロ酢酸塩をNaOH(aq)およびジクロロメタンに分配する。有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で減少させて、表題化合物を得る。(MH⁺ 598.39)。

30

【0153】

中間体EA

ピリジン-4-イル-カルバミン酸フェニルエステル

4-アミノピリジン(500 mg、5.3 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(685 mg、5.3 mmol)をジクロロメタン(5 ml)に溶解する。フェニルクロロホルメート(830 mg、5.3 mmol)を反応混合物に添加する。反応混合物を室温で72時間攪拌する。反応混合物をジクロロメタンおよび飽和NaHCO₃(aq)に分配する。水性物をジクロロメタン(x2)で洗浄する。有機物を合わせ、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、真空下減少させて、表題化合物を得る。

40

【0154】

中間体EB

(R)-[1,3']ピピロリジニル

a) (R)-1'-ベンジル-[1,3']ピピロリジニル:

氷冷した2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(19.11 ml、0.147 mol)および6

50

M 硫酸(37.2 ml)のTHF(200 ml)溶液を、(R)-(1)-ベンジル-3-アミノ-ピロリジン(10 g、0.057 mol)の滴下により処理する。6 M 硫酸(37.2 ml)のTHF(150 ml)溶液および水素化ホウ素ナトリウムペレット(8.62 g、0.227 mol)を、温度が10より低いままであることを確実にしながら、同時に添加する。反応混合物を室温に暖め、水(10 ml)を添加して、水素化ホウ素ナトリウムペレットの溶解を助ける。室温で12日間攪拌後、混合物を氷浴の使用により冷却し、水(500 ml)を添加する。溶液を水酸化ナトリウムペレットの添加により塩基性化し(pH < 10)、次いで真空下濾過する。濾液をジエチルエーテルおよびジクロロメタンで抽出し、有機部分を合わせ、真空で濃縮する。粗残渣をジエチルエーテル中で超音波処理し、真空下濾過する。濾液を再び真空下で減少させ、得られる粗物質をアセトニトリル(8 ml)に溶解する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィーによる(IsoluteTM C18、0-100% MeCNの水溶液-0.1% TFA)での精製後に得る。

【0155】

b) (R)-[1,3']ピピロリジニル:

(R)-1'-ベンジル-[1,3']ピピロリジニル(0.517 g、2.24 mmol)のメタノール(25 ml)溶液を、アルゴン雰囲気下、水酸化パラジウム/炭素(0.1 g)で処理する。反応混合物を水素雰囲気下に置き、室温で一晩攪拌する、次いでセライトTM フィルター材を通して濾過する。濾液を真空で濃縮し、表題化合物を暗オレンジ色油状物として得る。

【0156】

中間体 E C

1,3-ジ(R)-ピロリジン-3-イル-ウレア

a) 1,3-ビス-((R)-1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-ウレア:

(R)-1-ベンジル-ピロリジン-3-イルアミン(5.0 g、28.4 mmol)を含むDCM(10 ml)溶液をCDI(2.3 g、14.2 mmol)で処理し、反応混合物を室温で48時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、得られる残渣を酢酸エチルに溶解する。この部分を水、続いて塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)および真空で濃縮し、表題化合物を薄オレンジ色固体として得る。

【0157】

b) 1,3-ジ(R)-ピロリジン-3-イル-ウレア:

1,3-ビス-((R)-1-ベンジル-ピロリジン-3-イル)-ウレア(5.34 g、14.1 mmol)のエタノール(80 ml)溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下水酸化パラジウム/炭素(1.07 g)を添加する。反応混合物をアルゴンでパージし、水素雰囲気下に2日間置き、その後、混合物を濾過し、触媒をエタノールで洗浄する。有機部分を合わせ、真空で濃縮し、表題化合物を白色固体として得る。

【0158】

中間体 E D

3-イソシアナト-ベンゼンスルホンアミド

激しく攪拌している3-アミノベンゼンスルホンアミド(1 g、5.8 mmol)の乾燥1,4-ジオキサン(25 ml)溶液に、トリクロロメチルクロロホルメート(1.72 g、8.7 mmol)を添加し、反応混合物を3時間加熱還流する。溶媒を真空で除去して、表題化合物を得て、それをさらに精製することなく使用する。

【0159】

中間体 E E

4-イソシアナト-ベンゼンスルホンアミド

この化合物を4-アミノベンゼンスルホンアミドから、3-イソシアナト-ベンゼンスルホンアミド(中間体 E D)に準じた方法を使用して、3-アミノベンゼン-スルホンアミドを4-アミノベンゼンスルホンアミド置き換えて、製造する。

【0160】

中間体 F B

10

20

30

40

50

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

a) {(R) - 1 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル :

この化合物を (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 7) から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6) に準じた方法を使用して、*trans* - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサンを (R) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルに置き換えて、製造する。

10

【0161】

b) (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール :

{(R) - 1 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル(最初の工程 a) をメタノール (2 ml) に溶解する。(4 M) HCl の 1, 4 - ジオキサソ (1.5 ml) 溶液を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌する。化合物を逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute™ C18、0 - 100% MeCN の水溶液 - 0.1% HCl) で精製する。化合物を DCM および飽和 NaHCO₃ (aq) に分配する。有機物を乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、真空で減少させ、表題化合物を得る。MS (ES+) m/e 596.38 (MH⁺)。

20

【0162】

中間体 F C

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3] トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

a) ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - [1, 2, 3] トリアゾル - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル :

この化合物を 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3] トリアゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 9) から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6) に準じた方法を使用して、*trans* - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサンを (R) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルに置き換えて、製造する。

40

【0163】

b) (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3] トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール :

この化合物を ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S

50

, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル(工程 a)から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールに準じた方法を使用して、製造する。(中間体 F B、第二の工程 b)。MS(E S +)m/e 595.40(MH⁺)。

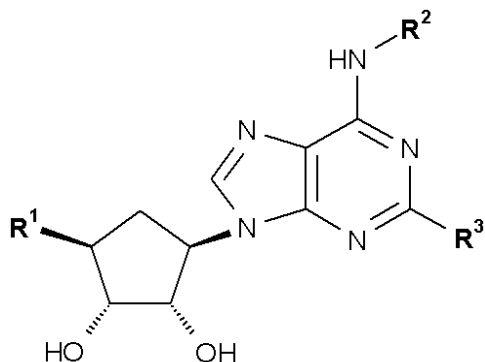
【0164】

最終化合物の製造

式 I

10

【化40】



20

の化合物を下記表に示す。そのような化合物の製造法は後記である。表はまたマススペクトル、MH⁺{E S M S}データを示す。実施例化合物は、遊離形である実施例39および55の化合物以外、トリフルオロ酢酸塩として製造する。

【0165】

【表 7】

表 4

実施例	R ¹	R ²	R ³	MH ⁺
1				608.39
2				645.37
3				622.37
4				605.35
5				615.35
6				610.34
7				582.28
8				649.13
9				582.25
10				595.34

10

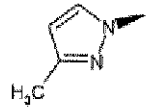
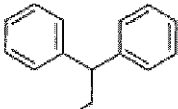
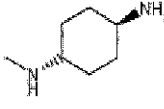

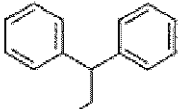
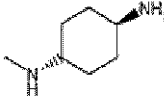
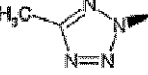
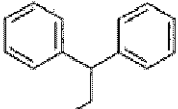
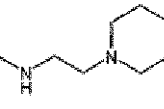
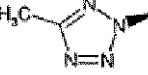
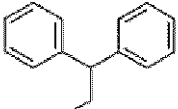
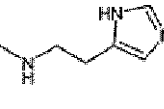
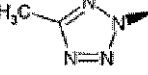
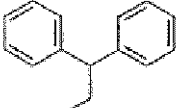
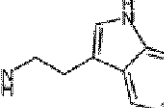

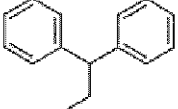
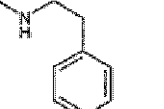

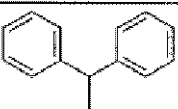
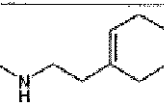
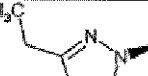
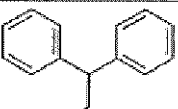
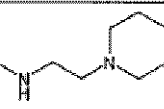

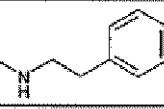

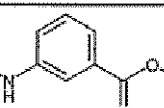

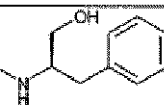




20

30

40

【 0 1 6 6 】

【表 8】

11				608.33
12				594.37
13				624.22
14				607.19
15				656.37
16				709.41
17				621.40
18				638.22
19		H		435.19
20		H		479.23
21		H		465.27
22		H		505.26
23		H		505.27

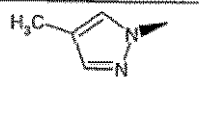

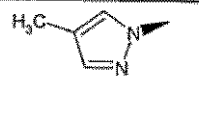
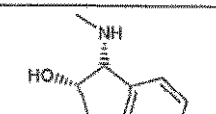
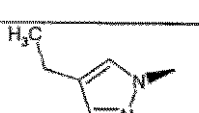
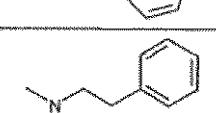

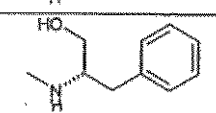

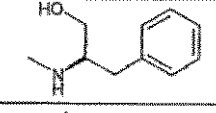
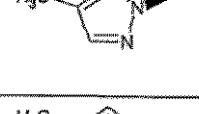
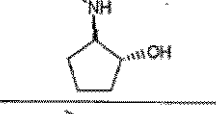

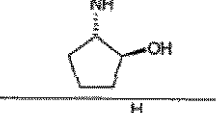

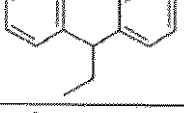


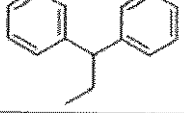
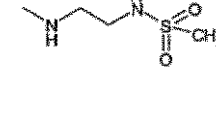
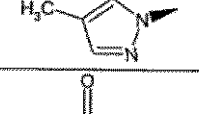

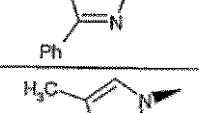

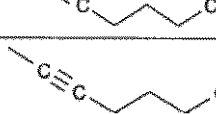

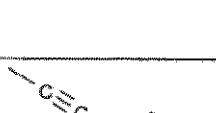


10

20

30

40

【表 9】

24		H		505.28
25		H		463.25
26		H		449.22
27		H		479.25
28		H		451.25
29		H		415.23
30		H		415.22
31				596.33
32				632.33
33		H	Cl	350.13
34		H	Cl	363
35		H	Cl	412
36		H		396.23
37		H		410.27
38		H		382.23

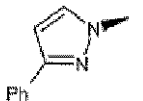


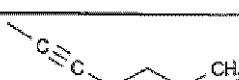
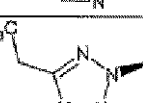
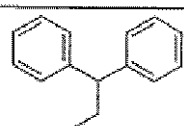


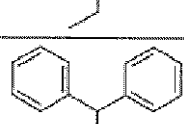
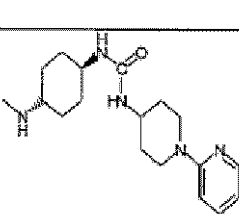

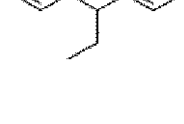
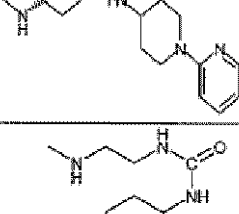

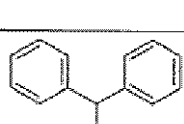
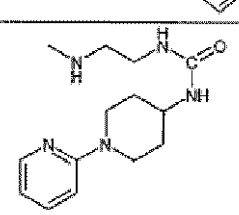

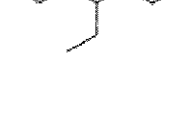
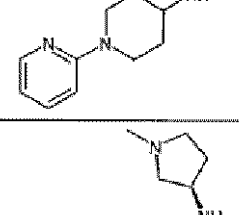

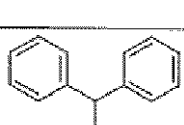
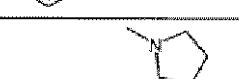


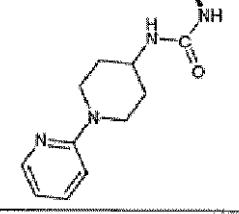



10

20

30

40

【表 10】

39		H		458
40		H		412.26
41				592.28
42				811.5
43				757
44				785.59
45				799.59
46				638.5
47				649.46
48				596.42

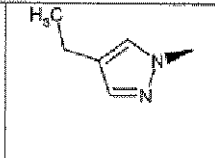
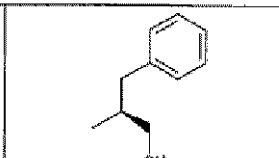
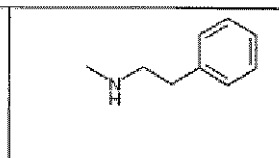
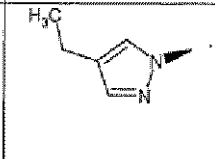
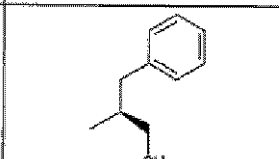
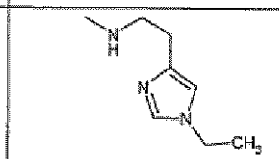
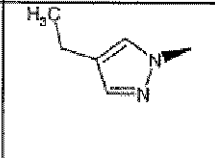
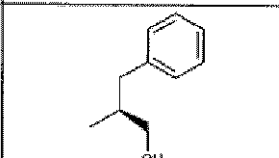
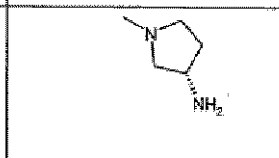
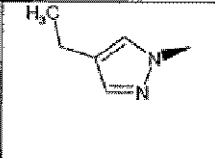
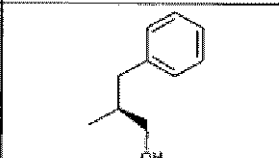
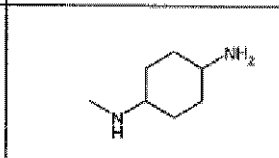
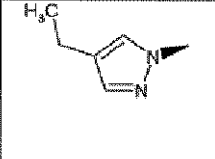
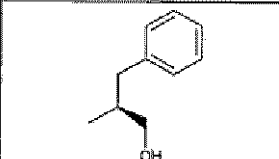
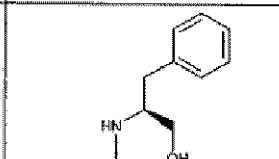
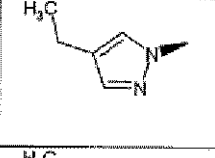
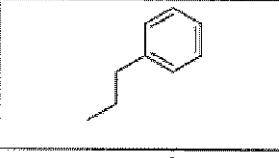
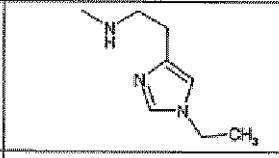
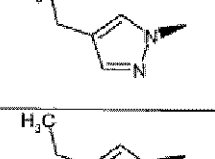
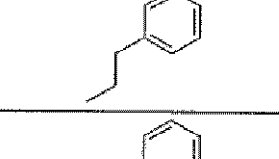
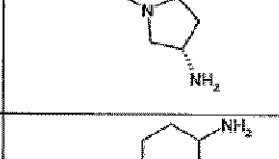
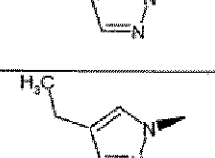
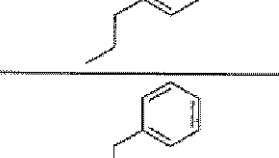
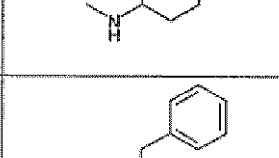
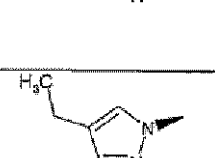
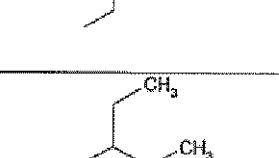
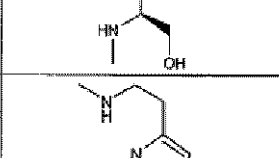
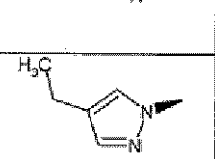
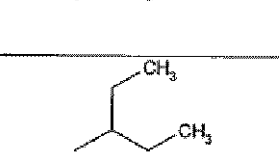
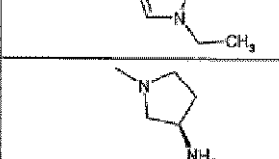
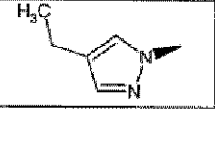
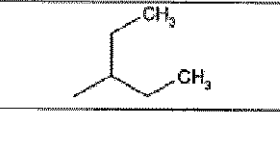
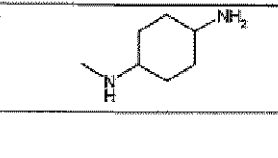



10

20

30

40

【表 1 1】

49				583.4
50				601.4
51				548.4
52				576.4
53				613.4
54				571.4
55				518.3
56				546.4
57				583.4
58				537.4
59				484.4
60				512.4

10

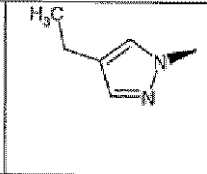
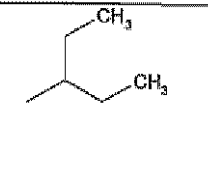
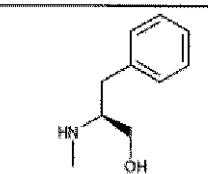
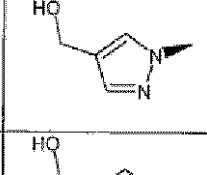
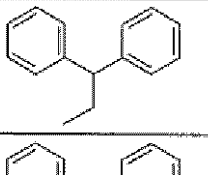
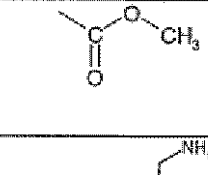
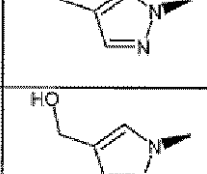
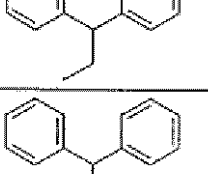
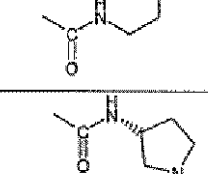
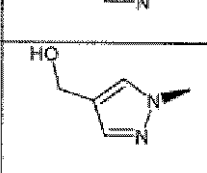
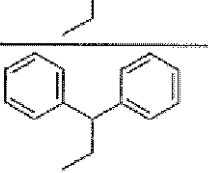
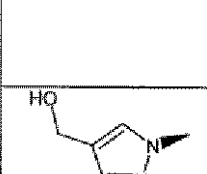
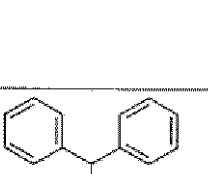
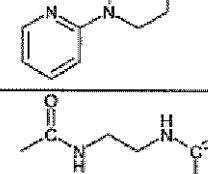

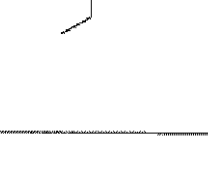
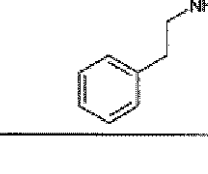
20

30

40

【 0 1 7 0 】

【表 1 2】

61				549.4
62				536.4
63				306.84 (MH+/2)
64				624.42
65				401.32 (MH+/2)
66				745.55

10

20

30

40

50

【0171】

実施例 1

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 BA 1)(0.25 g、0.47 mmol)および trans - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン(0.27 g、2.36 mmol)を乾燥 DMSO(2 mL)と共にフラスコに入れる。反応混合物を 120 で攪拌する。反応は、48 時間後に LCMS で完了したことが示される。反応混合物を冷却し、表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute™ C18、0 - 100% アセトニトリルの水溶液 - 0.1% TFA)による精製後に得る。MS(ES+)m/e 608(MH+)。

【0172】

実施例 2 - 1 2

これらの化合物、すなわち

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 2) ;

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル -

- 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 3) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (3 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 4) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 5) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 6) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 7) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 8) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((S) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 9) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - [1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 10) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 11) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ピラゾール - 1 - イル - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 12) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 13) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 14) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 H - インドル - 3 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 15) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (4 - フェノキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 16) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (2 - シクロヘキシ - 1 - エニル - エチルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 17) ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 18) ;
- を、表 2 に示す中間体から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘ

キシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩 (実施例 1) に準じた方法を使用して、trans - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサンを適当なアミンに置き換えて、製造する。

【0173】

実施例 19

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - アミノ - 2 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B B 1)(0.04 g、69.5 μmol)およびフェネチルアミン(0.042 g、350 μmol)を0.5 - 2.5 mLマイクロ波用バイアルに入れる。ジクロロベンゼン(0.5 mL)を添加し、反応混合物をマイクロ波照射を使用して240 で加熱する。反応は、1時間後にLCMSで完了したことが示される。溶媒を真空で除去し、表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute™ C18、0 - 100%アセトニトリルの水溶液 - 0.1% TFA)による精製後に得る。¹H nmr(MeOD, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.30-7.15(m, 6H), 4.85(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.35(m, 1H), 3.75(m, 2H), 2.95(t, 2H), 2.80(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.05(s, 3H), MS(ES+)m/e 435(MH⁺)。 10

【0174】

実施例 20 - 28

これらの化合物、すなわち

3 - {6 - アミノ - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ} - 安息香酸エチルエステル(実施例 20);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 21);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((1 R, 2 R) - 2 - ベンジルオキシ - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 22); 30

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((1 S, 2 S) - 2 - ベンジルオキシ - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 23);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((1 R, 2 S) - 2 - ベンジルオキシ - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 24);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((1 R, 2 S) - 2 - ヒドロキシ - インダノン - 1 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 25); 40

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - アミノ - 2 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 26);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール D B(実施例 27);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ピラゾル - 1 - イル - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 28); 50

を、表 2 に示す中間体から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - アミノ - 2 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロ - ペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 13)に準じた方法を使用して、フェネチルアミンを適当なアミンに置き換えて、製造する。

【0175】

実施例 29

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((1 R, 2 R) - 2 - ベンジルオキシ - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 22)(0.060 g、0.10 mmol)をメタノール(2 ml)に溶解し、化合物を触媒量の 20% 水酸化パラジウム / 炭を添加し、溶液を H₂ 雰囲気下に置くことにより脱保護する。反応は、18 時間後に LCMS で完了したことが示される。触媒を濾取し、溶媒を真空で除去して、表題化合物を得る。MS (ES+) m/e 415 (MH⁺)。 10

【0176】

実施例 30

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール 20

表題化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((1 S, 2 S) - 2 - ベンジルオキシ - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 23)から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - アミノ - 2 - ((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 29)に準じた方法を使用して、製造する。MS (ES+) m/e 415 (MH⁺)。 20

【0177】

実施例 31

N - {2 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - エチル} - アセトアミドトリフルオロ酢酸塩 30

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (2 - アミノ - エチルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(0.020 g、36 μmol)を乾燥 THF (1 mL)に溶解する。ジイソプロピルエチルアミン(0.023 g、180 μmol)、続いてアセチルクロライド(0.002 g、36 μmol)を添加する。反応混合物を室温で撹拌する。反応は、1 時間後に LCMS で完了したことが示される。溶媒を真空で除去し、表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(IsoluteTM C18、0 - 100% アセトニトリルの水溶液 - 0.1% TFA)による精製後に得る。MS (ES+) m/e 596 (MH⁺)。 40

【0178】

実施例 32

N - {2 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - エチル} - メタンスルホンアミド

表題化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (2 - アミノ - エチルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールおよびメシルクロライドから、実施例 31 に準じた方法を使用して製造する。MS (ES+) m/e 632 (MH⁺)。 50

【0179】

実施例 3 3

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩
 (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B B 1)(0.020 g、35 μmol)を T F A (200 μL)に溶解する。反応混合物を室温で撹拌する。反応は、2 時間後に L C M S で完了したことが示される。溶媒を真空で除去し、表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー (Iso lute™ C 1 8、0 - 1 0 0 % アセトニトリルの水溶液 - 0.1 % T F A) による精製後に得る。¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.50(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.55(s, 1H), 4.95(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.30(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.15(s, 3H), MS (ES+)m/e 350(MH⁺)。 10

【0180】

実施例 3 4 および 3 5

これらの化合物、すなわち、

1 - [(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン(実施例 3 4); および (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (3 - フェニル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 3 5)、
 は、中間体 B B 1、B B 3 - B B 5 (表 2) から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 3 3) に準じた方法を使用して、製造する。 20

【0181】

実施例 3 6

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - アミノ - 2 - ヘキシ - 1 - イニル - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

a) (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - ヘキシ - 1 - イニル - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール: 30

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - メチル] - アミノ} - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B B 1)(0.1 g、0.17 mmol)、1 - ヘキシシン(hexyne)(0.42 g、1.70 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.008 g、43 μmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.031 g、43 μmol)、トリフェニルホスフィン(0.023 g、86 μmol)、ジエチルアミン(1 mL)および D M F (0.5 mL)を 0.5 - 2.5 mL マイクロ波用バイアルに入れる。反応混合物をマイクロ波照射を用いて 120 で加熱する。反応は、1 時間後に L C M S で完了したことが示される。反応混合物をジクロロメタン(20 mL)および 2 M H C l (20 mL)に分配する。有機層を飽和 N a H C O₃(20 mL)、水(20 ml)および塩水(20 ml)で洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。表題化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン/メタノール 25 : 1)による精製後に得る。M S (E S +)m / e 622 (M H⁺)。 40

【0182】

b) (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - アミノ - 2 - ヘキシ - 1 - イニル - プリン - 9 - イル) - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩:

表題化合物を (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - (6 - {[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) -

10

20

30

40

50

メチル}-アミノ}-2-ヘキシ-1-イニル-プリン-9-イル)-5-(4-メチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(工程1)から、実施例44に準じた方法を使用して製造する。¹H nmr(MeOD, 400 MHz); 8.60(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.40(s, 1H), 5.00(m, 1H), 4.70(m, 2H), 4.25(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.45(t, 2H), 2.15(s, 3H), 1.65(m, 2H), 1.55(m, 2H), 1.00(t, 3H), MS(ES+)m/e 396(MH⁺).

【0183】

実施例37-40

これらの化合物、すなわち、

(1R, 2S, 3R, 5S)-3-(6-アミノ-2-ヘキシ-1-イニル-プリン-9-イル)-5-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例37);

10

(1R, 2S, 3R, 5S)-3-(6-アミノ-2-ヘキシ-1-イニル-プリン-9-イル)-5-ピラゾル-1-イル-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例38);

(1R, 2S, 3R, 5S)-3-(6-アミノ-2-ヘキシ-1-イニル-プリン-9-イル)-5-(3-フェニル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例39);

(1R, 2S, 3R, 5S)-3-(6-アミノ-2-ヘキシ-1-イニル-プリン-9-イル)-5-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例40);

を中間体BB1、BB2、BB4-BB7(表2)から、((1R, 2S, 3R, 5S)-3-(6-アミノ-2-ヘキシ-1-イニル-プリン-9-イル)-5-(4-メチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例36)に準じた方法を使用して、製造する。

20

【0184】

実施例41

(1R, 2S, 3R, 5S)-3-[6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-2-ヘキシ-1-イニル-プリン-9-イル]-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール

この化合物を(1R, 2S, 3R, 5S)-3-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(中間体BA6)から、(1R, 2S, 3R, 5S)-3-(6-{[ビス-(4-メトキシ-フェニル)-メチル]-アミノ}-2-ヘキシ-1-イニル-プリン-9-イル)-5-(4-メチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例36、工程1)に準じた方法を使用して、製造する。

30

【0185】

実施例42

1-{4-[9-[(1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-ジヒドロキシ-4-(4-メチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンチル]-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9H-プリン-2-イルアミノ]-シクロヘキシル}-3-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-イル)-ウレアトリフルオロ酢酸塩

40

(1R, 2S, 3R, 5S)-3-[2-(4-アミノ-シクロヘキシルアミノ)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-メチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例1)(0.020g、0.028mmol)をDCM(2ml)に溶解する。トルエン(2ml)およびⁱPrOH(1ml)、続いてN-[1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル]-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(国際特許出願WO01/94368に記載の方法により製造)(DCM中0.1M溶液0.03mmol)を添加する。ジクロロメタンを真空で除去し、反応混合物を室温。反応は、48時間後にLCMSで完了したことが示される。溶媒を真空で除去する。表題化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(IsoluteTM C18、0-100%アセトニトリルの水溶液-0.1%TFA)により得る。MS(ES+)m/e 811.5(MH⁺)。 50

【0186】

実施例 4 3

1 - {2 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - エチル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (2 - アミノ - エチルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩から、実施例 4 3 に準じた方法を使用して製造する。MS (ES+) m/e 757.4 (MH+).

10

【0187】

実施例 4 4

1 - {(R) - 1 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレア

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 7)から、実施例 4 2 に準じた方法を使用して、製造する。

20

【0188】

実施例 4 5

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレア

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(後記実施例 4 9)から、実施例 4 2 に準じた方法を使用して、製造する。

30

【0189】

実施例 4 6

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 7)(0.020 g、37 μmol)、1 - (2 - アミノ - エチル)ピペリジン(0.047 g、370 μmol)およびヨウ化ナトリウム(0.0055 g、37 μmol)を0.5 - 2.5 mLマイクロ波用バイアルに入れる。アセトニトリル(0.25 mL)およびNMP(0.25 mL)を添加し、反応混合物を200 で1時間、マイクロ波照射を使用して加熱する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute™ C18、0 - 100%アセトニトリルの水溶液 - 0.1% TFA)による精製後に得る。MS (ES+) m/e 638 (MH+).

40

【0190】

実施例 4 7 から 6 1

これらの化合物、すなわち、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例

50

47);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 48);

(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - 5 - [6 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 49);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミノ] - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 50);

(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - 5 - [6 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 51);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 52);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2, 6 - ビス - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 53);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {2 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミノ] - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル} - 5 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 54);

(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - 5 - [6 - フェネチルアミノ - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 55);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 56);

(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - 5 - [2 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 57);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミノ] - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 58);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 59);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 60);

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 61);

を、表 2 に示す中間体から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 46)に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノエチル)ピペリジンを適当なアミンに置き換えて、製造する。

【0191】

10

20

30

40

50

実施例 6 2

9 - [(1 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル

a) 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 4 S) - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチ - 2 - エニル] - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル :

6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - ((1 R, 4 S) - 4 - エトキシカルボニルオキシ - シクロペンチ - 2 - エニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (4.91 g、9.3 mmol)、(1 H - ピラゾル - 4 - イル) - メタノール (1.0 g、10.2 mmol) および Ph_3P (0.73 g、2.8 mmol) を乾燥、脱気テトラヒドロフランにアルゴン下添加する。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.85 g、0.93 mmol) を反応混合物に添加する。反応混合物を 45 で 1 時間加熱する。溶媒を真空で除去する。表題物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離剤 0% MeOH から 3% MeOH の DCM 溶液) により得る。(MH⁺ 536.42)。

【0192】

b) 9 - [(1 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル :

6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 4 S) - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチ - 2 - エニル] - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (500 mg、0.93 mmol) および 4 - メチル - モルホリン - 4 - オキシド (218 mg、1.86 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解する。 OsO_4 (4% H_2O 溶液) (1.5 ml) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物を H_2O および EtOAc に分配する。水性層を次いで EtOAc で抽出する。有機物を合わせ、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒真空で減少させる。表題物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離剤 3% から 7% MeOH in ジクロロメタン) により得る。(MH⁺ 570.36)。

【0193】

実施例 6 3 および 6 4

これらの化合物、すなわち、

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 (3 - アミノ - プロピル) - アミド (実施例 6 3) ; および

9 - [(1 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 (R) - ピロリジン - 3 - イルアミド (実施例 6 4) ;

を、9 - [(1 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル (実施例 6 2) から、9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミド に準じた方法を使用して得る。

【0194】

実施例 6 5

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸 { 2 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - エチル } - アミド

この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキ

10

20

30

40

50

シメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - アミノ - エチル) - アミドから、実施例 4 2 に準じた方法を使用して、製造する。

【0195】

実施例 6 6

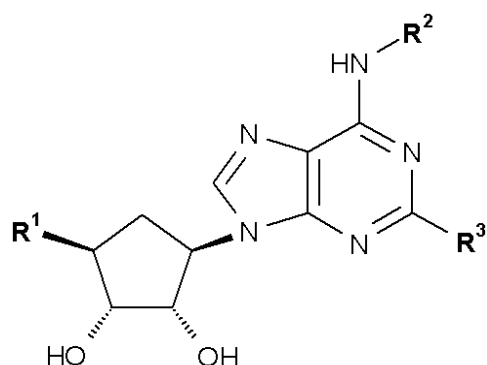
9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[2 - (3 - フェネチル - ウレイド) - エチル] - アミド

表題化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - アミノ - エチル) - アミドから、実施例 4 2 に準じた方法を使用して、N - [1 - (2 - ピリジニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミドをイミダゾール - 1 - カルボン酸フェネチル - アミドに置き換えて、製造する。

【0196】

さらなる式 I

【化 4 1】



の化合物を、下記表 5 に示す。このような化合物の製造法は後記である。表はまたマススペクトル、MH⁺{E S M S}データを示す。実施例化合物は、トリフルオロ酢酸塩としてまたは遊離形として、示す通りに製造する。

【0197】

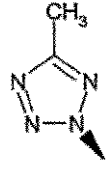
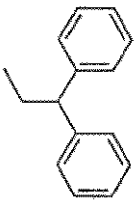
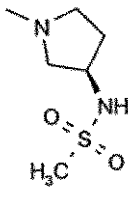
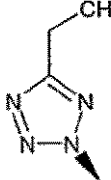
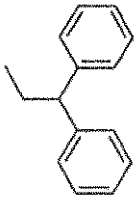
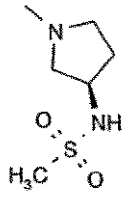
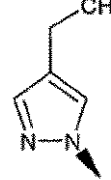
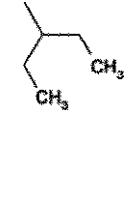
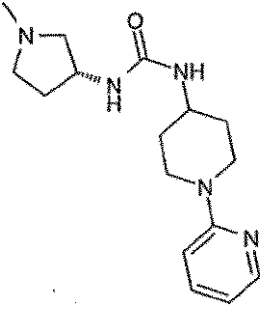

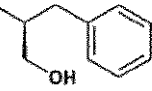
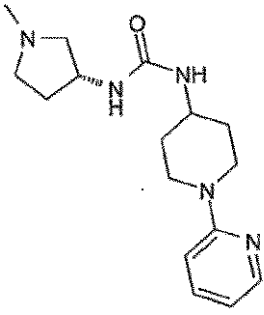
10

20

30

【表 13】

表 5

実施例	R ¹	R ²	R ³	MH+または MH+/2*
67				660
68				674
69				344*
70				376*

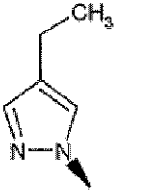
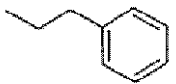
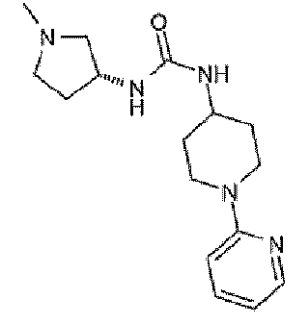
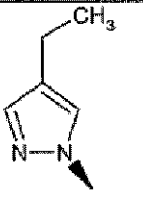
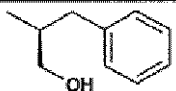
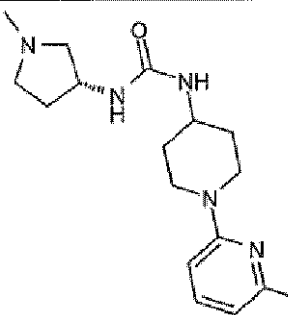
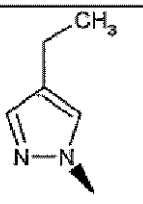
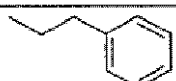
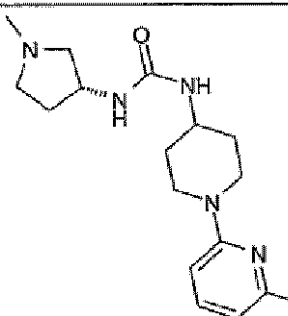
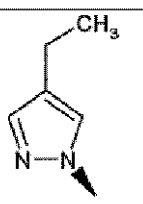
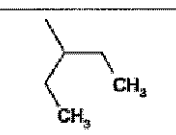
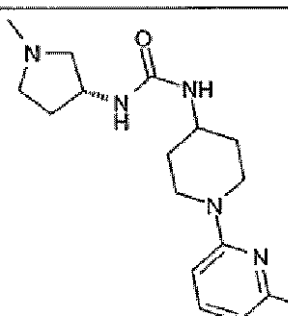
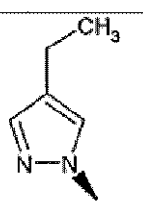
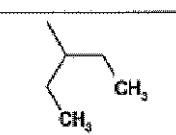
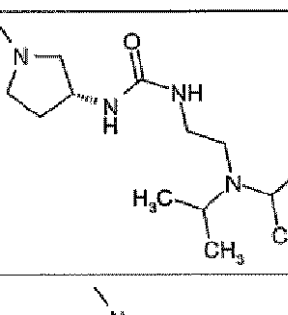
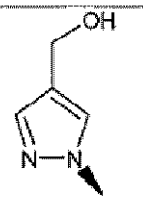
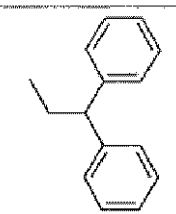
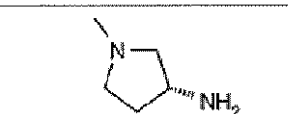
10

20

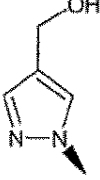
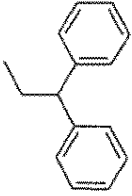
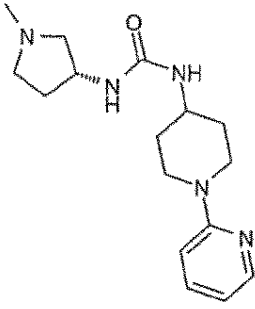
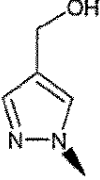
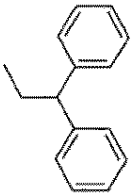
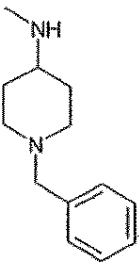
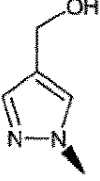
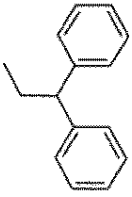
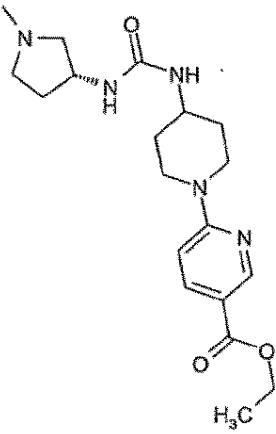
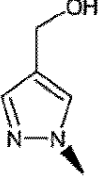
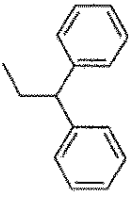
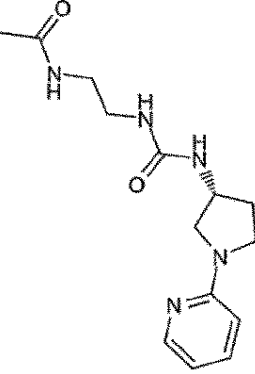

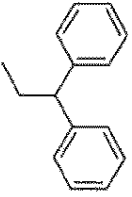
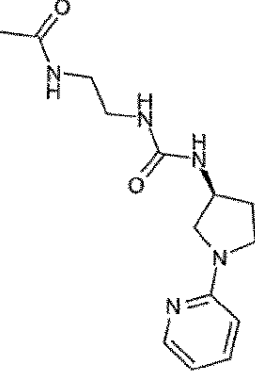
30

【0198】

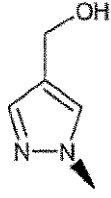
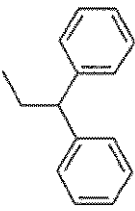
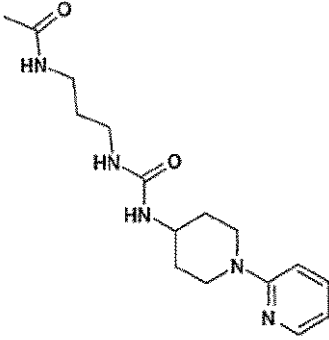
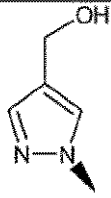
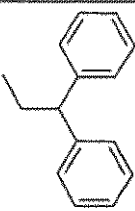
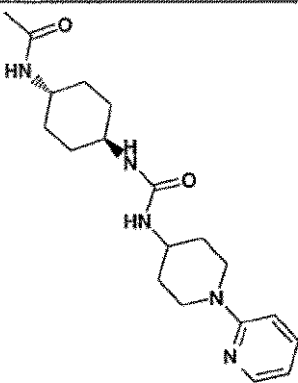
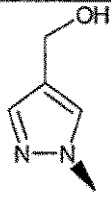
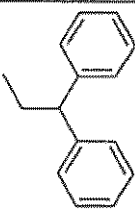
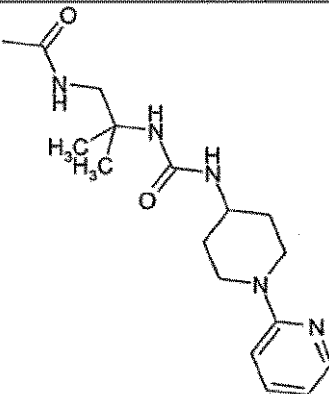
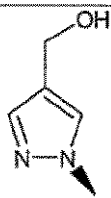
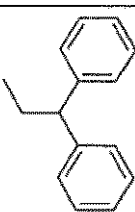
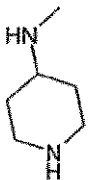
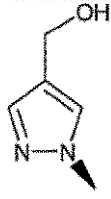
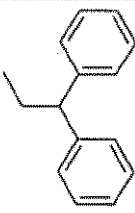
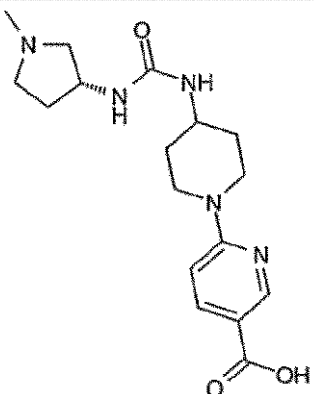
【表 1 4】

71				361*	10
72				393*	20
73				378*	30
74				361*	40
75				688	50
76				596	

【表 15】

77				400*
78				700
79				436*
80				786
81				394*

【表 16】

82				815
83				428*
84				829
85				610
86				422*

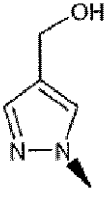
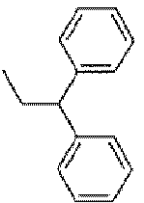
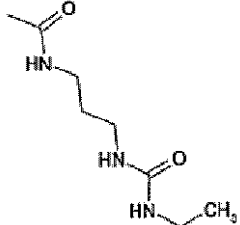
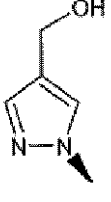
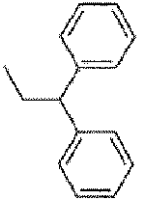
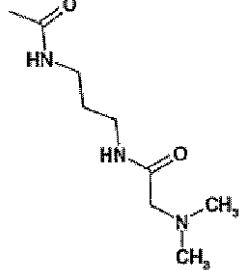
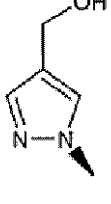
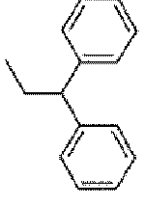
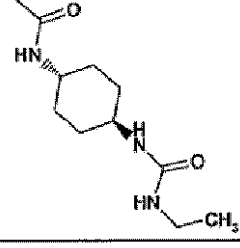
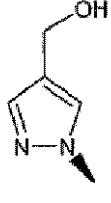
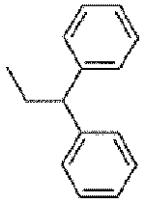
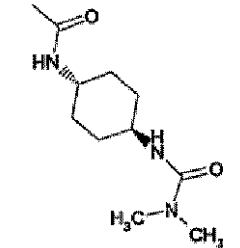
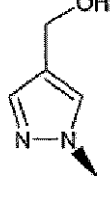
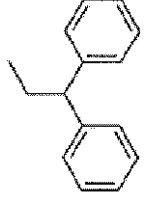
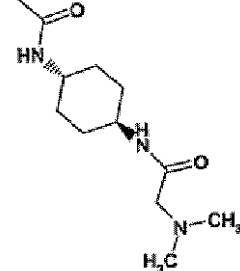
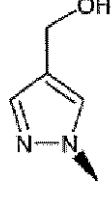
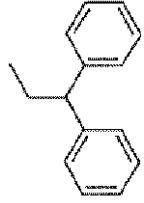
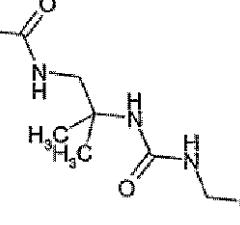
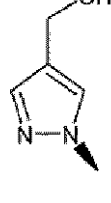
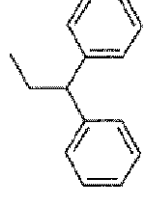
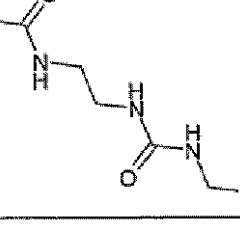
10

20

30

40

【表 17】

87				682.8
88				-
89				722.9
90				722.9
91				-
92				696.8
93				669.10

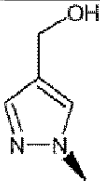
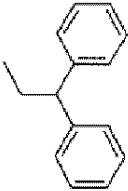
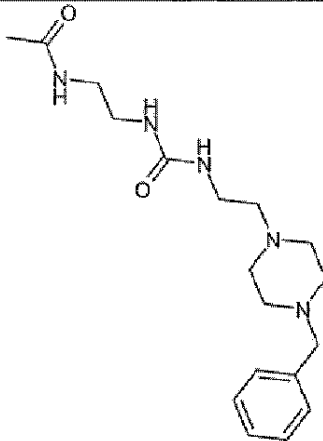

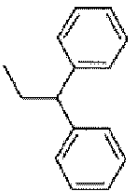
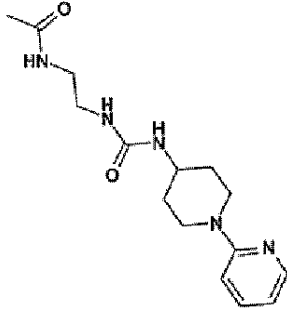
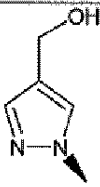
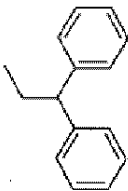
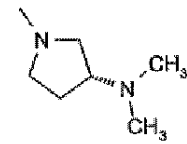
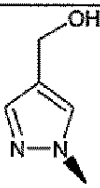
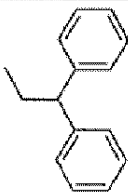
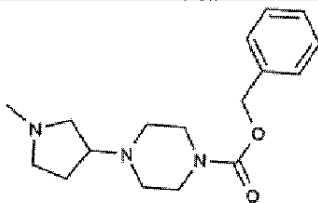
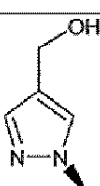
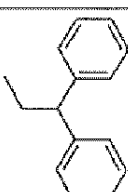
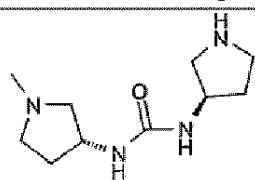
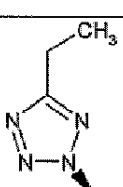
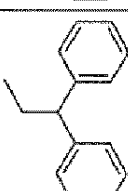
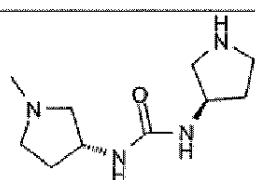
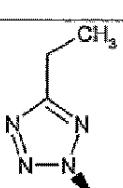
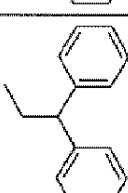
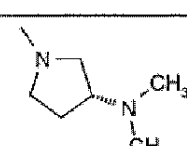
10

20

30

40

【表 18】

94				422*
95				773
96				624
97				799
98				70/8
99				708
100				624

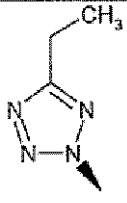
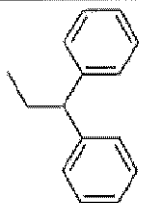
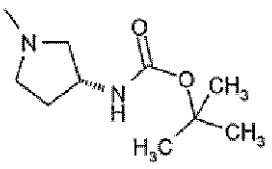
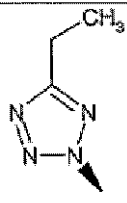
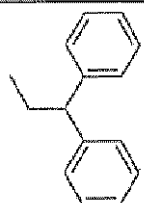
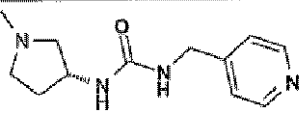
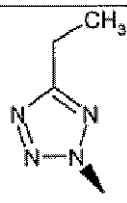
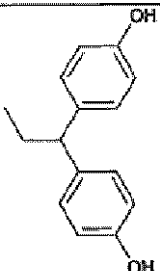
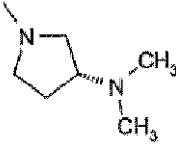
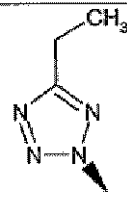
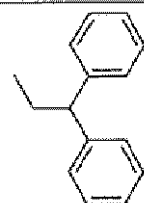
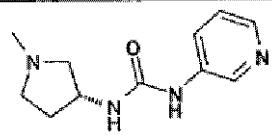
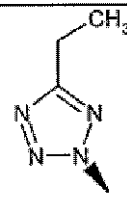
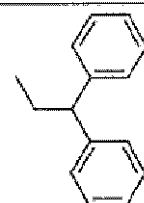
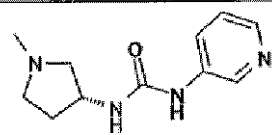
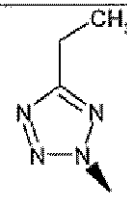
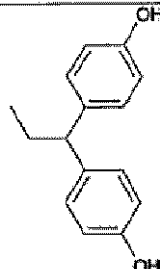
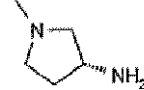
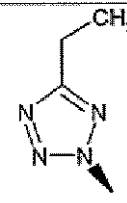
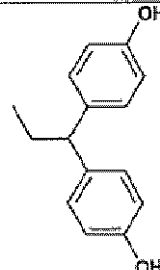
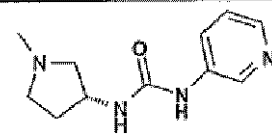
10

20

30

40

【表 19】

101				696
102				730
103				656
104				716
105				716.5
106				628.3
107				748.4

10

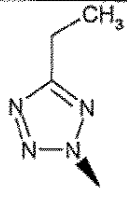
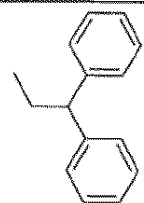
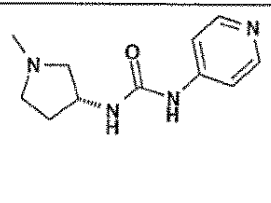
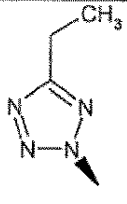
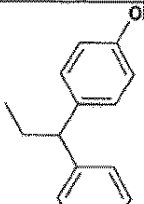
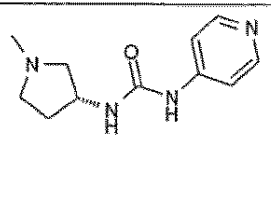
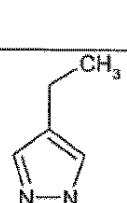
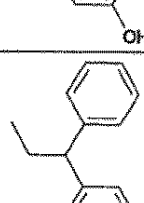
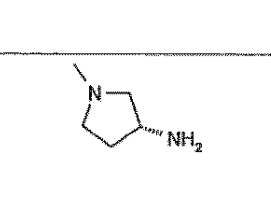
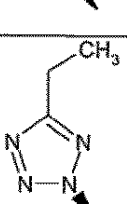
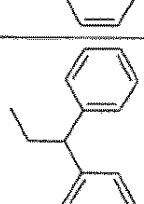
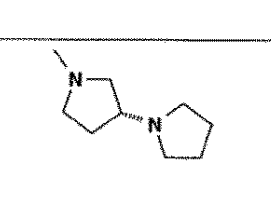
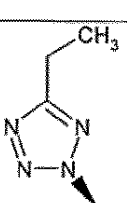
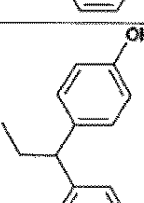
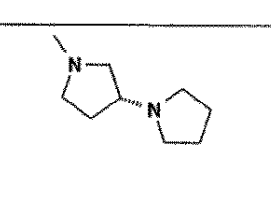
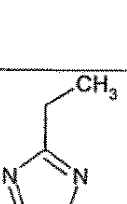
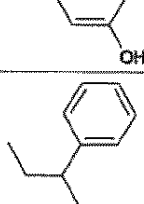
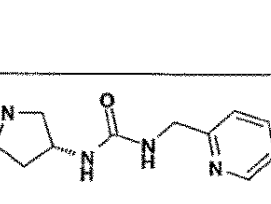
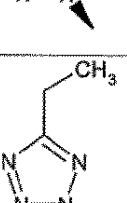
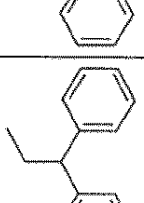
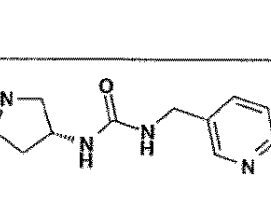
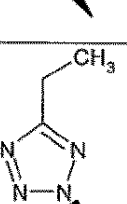
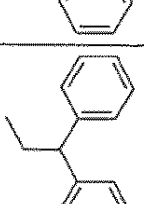
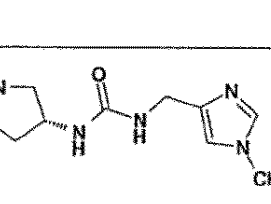
20

30

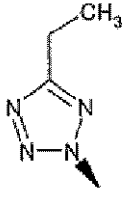
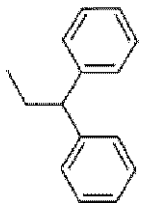
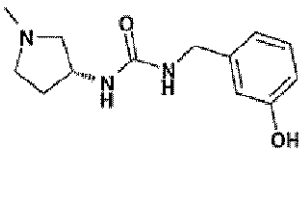
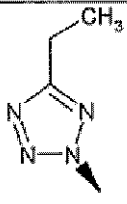
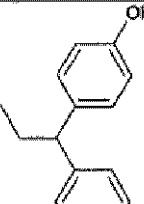
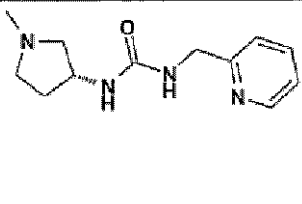
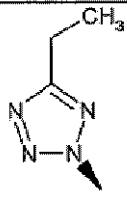
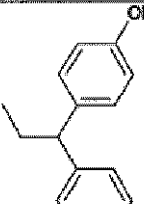
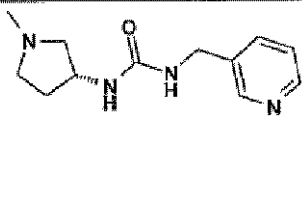
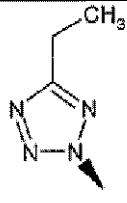
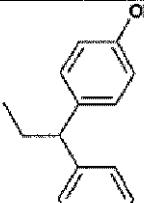
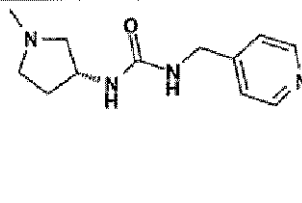
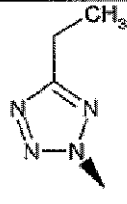
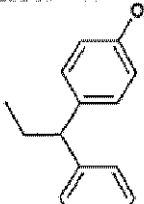
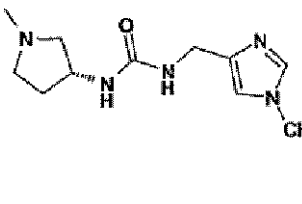
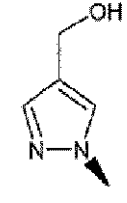
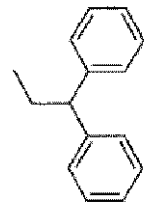
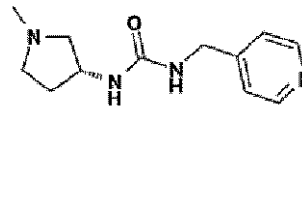
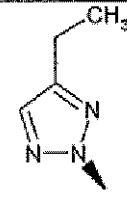
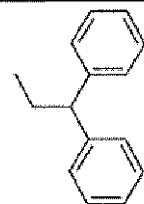
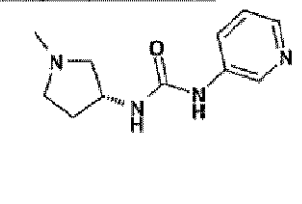
40

【 0 2 0 4 】

【表 20】

108				716.4
109				748.4
110				594.3
111				650.4
112				682.4
113				730.5
114				730.5
115				733.5

【表 2 1】

116				745.5
117				762.5
118				762.5
119				762.5
120				765.5
121				730.6
122				715.5

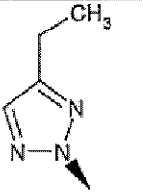
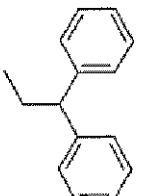
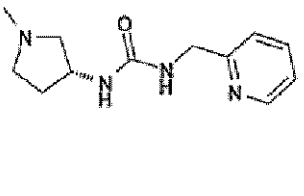
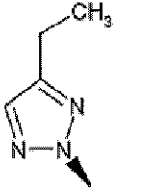
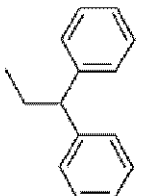
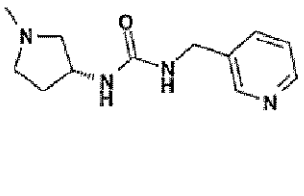
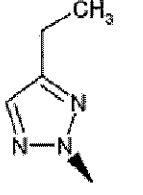
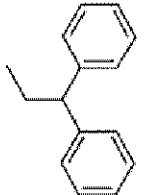
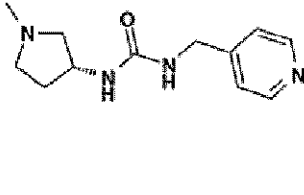
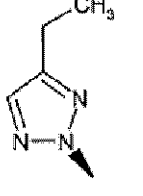
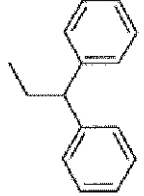
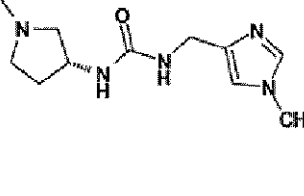
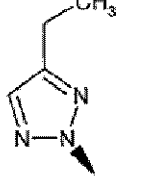
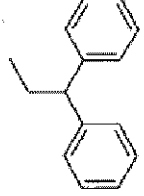
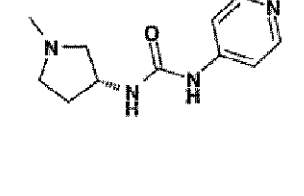
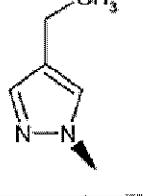
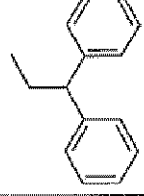
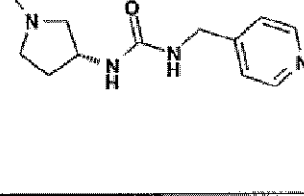
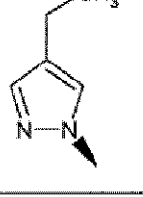
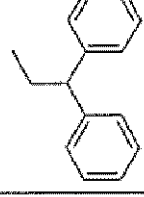
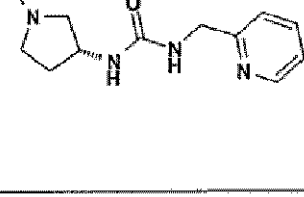
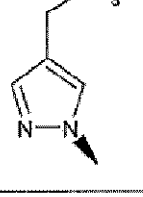
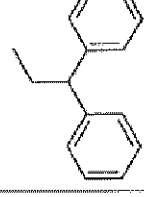
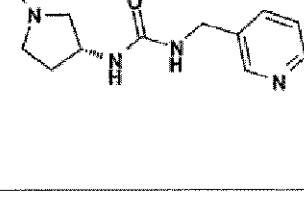
10

20

30

40

【表 2 2】

123				729.54
124				729.6
125				729.6
126				732.5
127				715.5
128				728.2
129				728.5
130				728.5

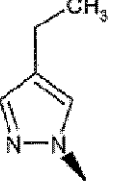
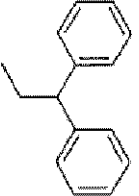
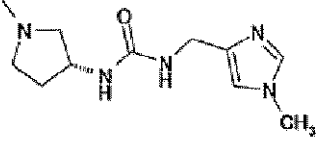
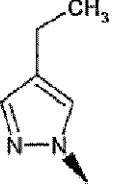
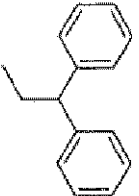
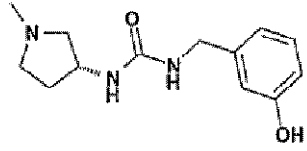
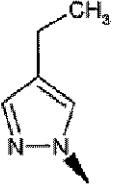
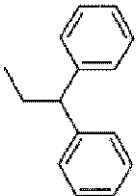
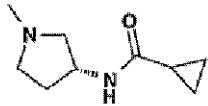
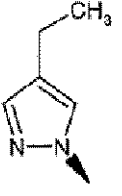
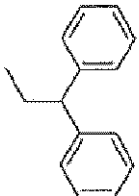
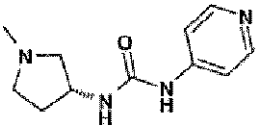
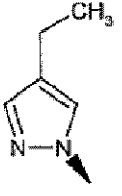
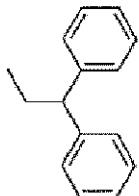
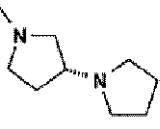
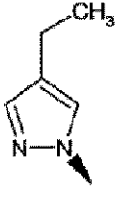
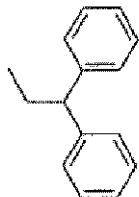
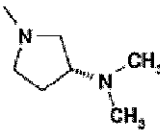
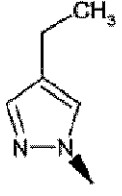
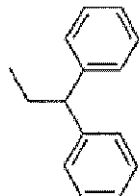
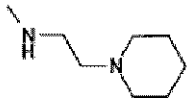
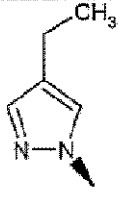
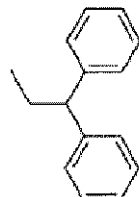
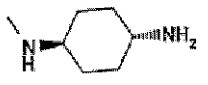
10

20

30

40

【表 2 3】

131				731.6
132				743.6
133				662.4
134				714.5
135				648.44
136				622.4
137				636.4
138				622.4

10

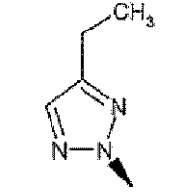
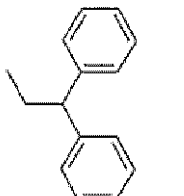
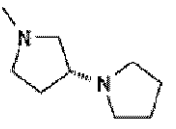
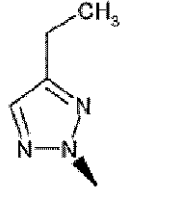
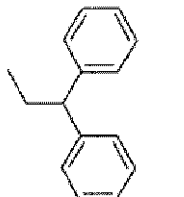
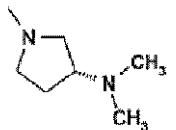
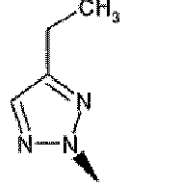
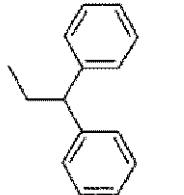
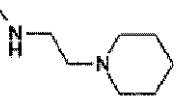
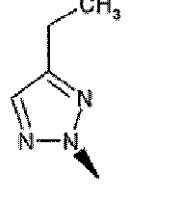
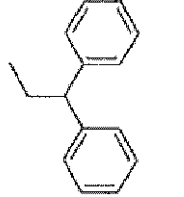
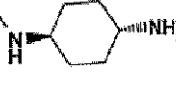
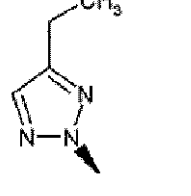
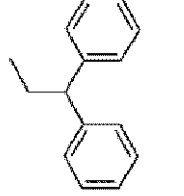
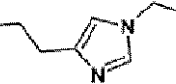
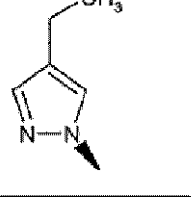
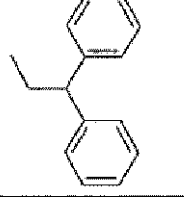

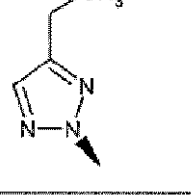
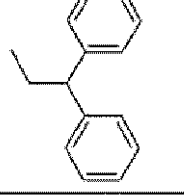
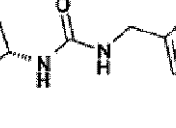
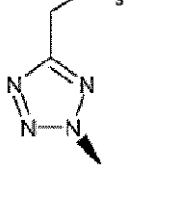
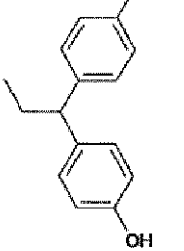
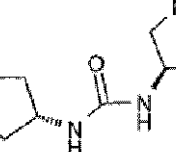
20

30

40

【 0 2 0 8 】

【表 2 4】

139				649.5
140				623.4
141				637.4
142				623.4
143				648.4
144				647.4
145				744.5
146				740.4

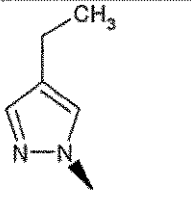
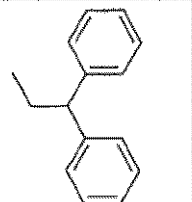
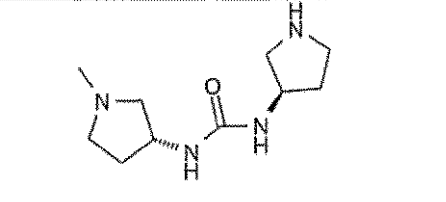
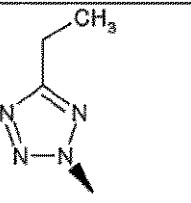
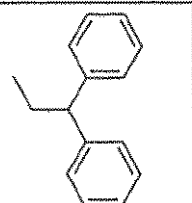
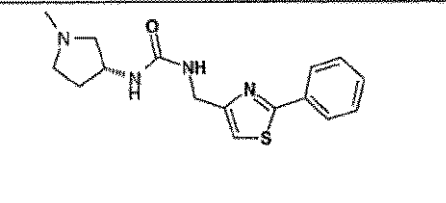
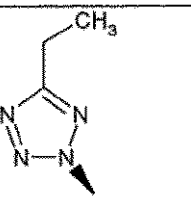
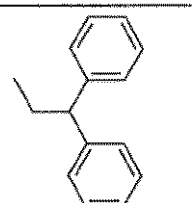
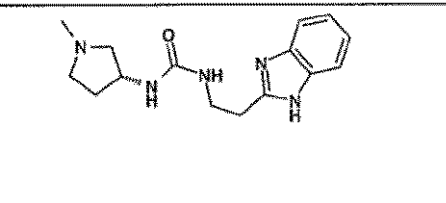
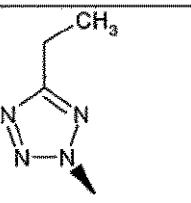
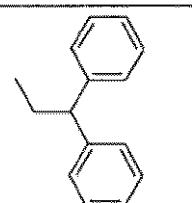
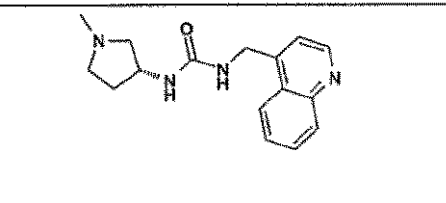
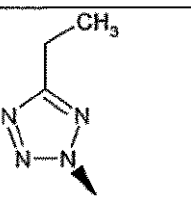
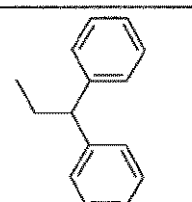
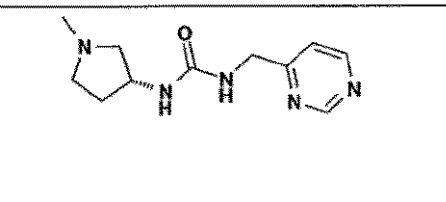
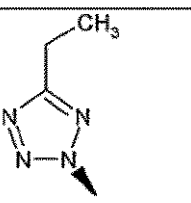
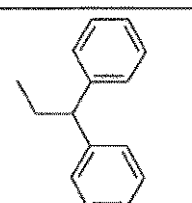
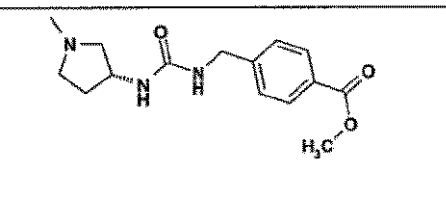
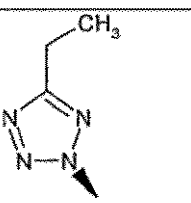
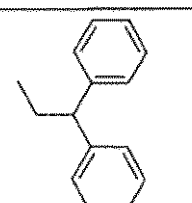
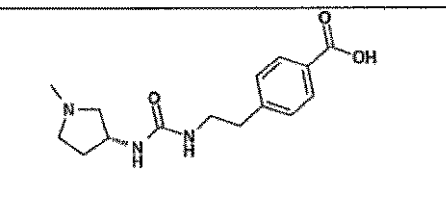
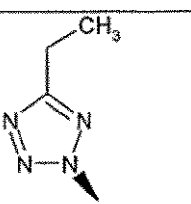
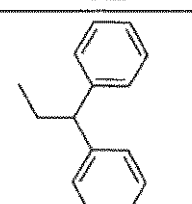
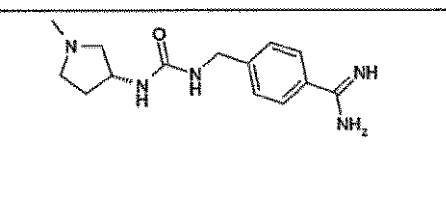
10

20

30

40

【表 2 5】

147				706.5
148				812.5
149				783.55
150				780.6
151				731.5
152				787.5
153				787.5
154				771.6

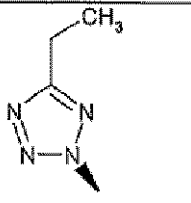
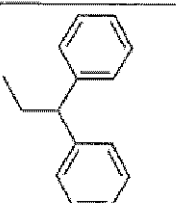
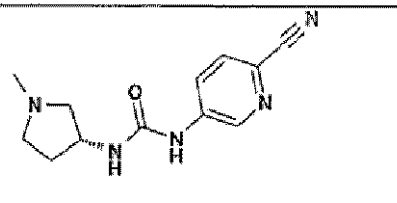
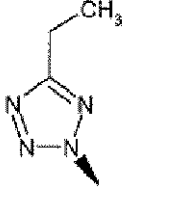
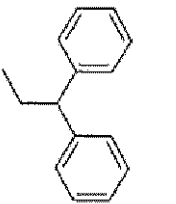
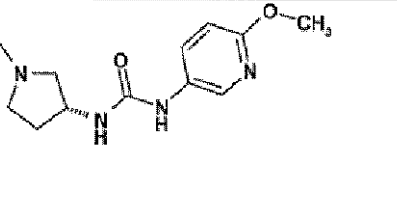
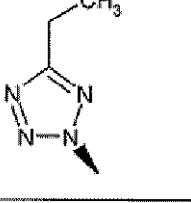
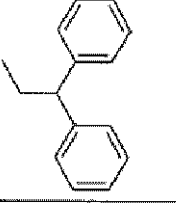
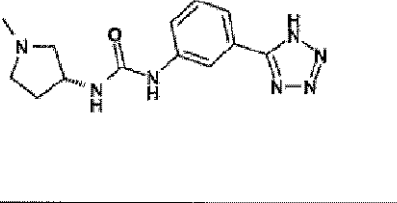
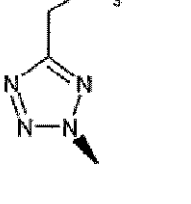
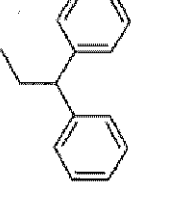
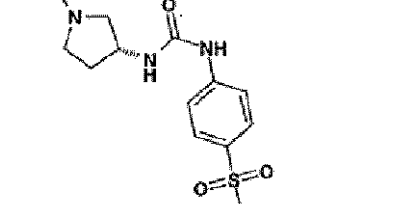
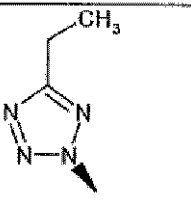
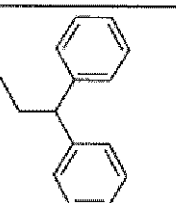
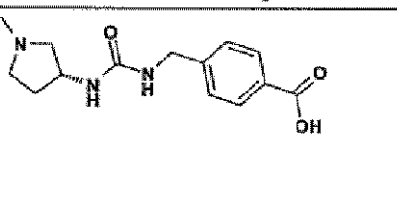
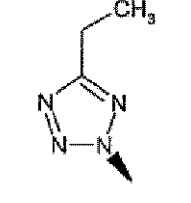
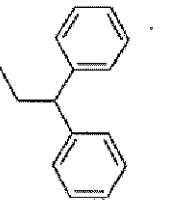
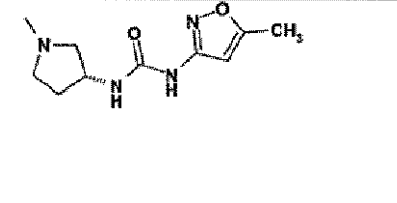
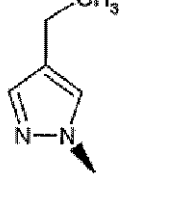
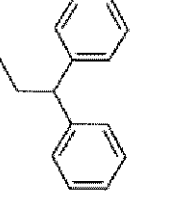
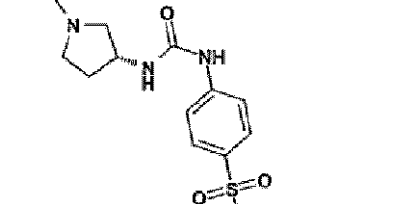
10

20

30

40

【表 2 6】

155				741.5
156				746.5
157				783.5
158				795.0
159				774.0
160				720.9
161				792.9

10

20

30

40

50

【0211】

実施例 67

N - {(R) - 1 - [9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - メタンスルホンアミド

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - メチル - テトラゾール -

2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 7)(30 mg、0.04 mmol)をジクロロメタン(1 ml)。トリエチルアミン(0.012 ml、0.088 mmol)に溶解し、メタンスルホニルクロライド(0.003 ml、0.04 mmol)を添加し、反応混合物を室温に一晩放置する。溶媒を真空で除去する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute™ C18、0-100% MeCNの水溶液-0.1% TFA)による精製後に得る。MS(ES+)m/e 660(MH⁺)。

【0212】

実施例 68

N - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - メタンスルホンアミド

表題化合物を N - {(R) - 1 - [9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - メタンスルホンアミド(実施例 67)に準じた方法を使用して、(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - メチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 7)を(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 48)に置き換えて、製造する。MS(ES+)m/e 674(MH⁺)。

【0213】

実施例 69 - 71

これらの化合物、すなわち、

1 - ((R) - 1 - {6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレア(実施例 69)MS(ES+)m/e 344(MH⁺/2) ;

1 - {(R) - 1 - [9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレア(実施例 70)MS(ES+)m/e 376(MH⁺/2) ; および

1 - ((R) - 1 - {9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - フェネチルアミノ - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレア(実施例 71)MS(ES+)m/e 361(MH⁺/2)、を 1 - {4 - [9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例 42)に準じた方法を使用して、(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 1)を、製造法がここに記載されている適当な化合物に置き換えて、製造する。(実施例 59、51および55)。

【0214】

実施例 72 - 74

これらの化合物、すなわち、

10

20

30

40

50

1 - (6' - クロロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - 3 - {(R) - 1 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - ウレア(実施例 7 2)MS(E S +)m / e 3 9 3(MH⁺ / 2);

1 - (6' - クロロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - 3 - ((R) - 1 - {9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - フェネチルアミノ - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - ウレア(実施例 7 3)MS(E S +)m / e 3 7 8(MH⁺ / 2); および

1 - (6' - クロロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - 3 - ((R) - 1 - {6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - ウレア(実施例 7 4)MS(E S +)m / e 3 6 1(MH⁺ / 2)、

を、1 - {4 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 2)に準じた方法を使用して、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 1)を、その製造法がここに記載の適当な化合物に置き換えて(実施例 5 1、5 5 および 5 9)、および N - [1 - (2 - ピリジニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミドをイミダゾール - 1 - カルボン酸(6' - クロロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - アミドに置き換えて、製造する。

【0 2 1 5】

実施例 7 5

1 - (2 - ジイソプロピルアミノ - エチル) - 3 - ((R) - 1 - {9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 6 - フェネチルアミノ - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - ウレア

この化合物を(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - 5 - [6 - フェネチルアミノ - 2 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 5 5)から、1 - {4 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 2)に準じた方法を使用して、N - [1 - (2 - ピリジニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミドをイミダゾール - 1 - カルボン酸(2 - ジイソプロピルアミノ - エチル) - アミドに置き換えて製造する。MS(E S +)m / e 6 8 8(MH⁺)。

【0 2 1 6】

実施例 7 6

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 7)から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [

10

20

30

40

50

6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 46)に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノエチル)ピペリジンを(3R) - (+) - 3 - アミノピロリジンに置き換えて、製造する。MS(E S +)m/e 596(MH⁺)。

【0217】

実施例 77

1 - {(R) - 1 - [9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 76)から、1 - {4 - [9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例 42)に準じた方法を使用して製造する。MS(E S +)m/e 400(MH⁺ / 2)。

【0218】

実施例 78

(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 BA7)から、(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 46)に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノエチル)ピペリジンを1 - ベンジル - 4 - アミノピペリジンに置き換えて、製造する。MS(E S +)m/e 700(MH⁺)。

【0219】

実施例 79

4 - (3 - {(R) - 1 - [9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - ウレイド) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ピピリジニル - 5' - カルボン酸エチルエステルトリフルオロ酢酸塩

a) 4 - カルバモイル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ピピリジニル - 5' - カルボン酸エチルエステル :

エチル - 6 - クロロニコチネート(1.86 g、10 mmol)およびピペリジン - 4 - カルボキサミド(1.54 g、12 mmol)をDMSO(7 ml)に溶解する。N, N - ジイソプロピルエチルアミン(2.1 ml、12 mmol)を添加し、反応混合物を95 で3時間加熱する。メタノール(8 ml)を添加し、反応混合物を冷やすと沈殿が得られる。固体を回収し、水、続いてジエチルエーテルで洗浄し、真空で45 で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得る。MS(E S +)m/e 278(MH⁺)

【0220】

b) 4 - アミノ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ピピリジニル - 5' - カル

ボン酸エチルエステル：

4 - カルバモイル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 5' - カルボン酸エチルエステル(工程 a)(2.04 g、7.36 mmol)およびビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン(3.80 g、8.83 mmol)を含むアセトニトリル(13 ml)溶液を、水(5 ml)で処理し、65 で30時間加熱する。溶媒を真空で部分的に除去し、得られる溶液を12 M HClを使用してpH 1に酸性化する。溶液を酢酸エチルで抽出し、この有機部分を廃棄する。水性部分を2 M 炭酸カリウム溶液を使用してpH 8 - 9に塩基性化し、次いで酢酸エチルおよびジクロロメタンで抽出する。有機部分を塩水で線し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空で濃縮する。得られる残渣を、ジエチルエーテル、続いてジエチルエーテル/酢酸エチル(1 : 1、5 × 0.7 ml)でトリチュレートし、真空で乾燥させて、表題化合物をオフホワイト色固体として得る。MS(ES+)m/e 250 (MH⁺)

10

【0221】

c) 4 - (3 - {(R) - 1 - [9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - ウレイド) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 5' - カルボン酸エチルエステルトリフルオロ酢酸塩：

この化合物を(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例76)から、1 - {4 - [9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例42)に準じた方法を使用して、N - [1 - (2 - ピリジニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミドを4 - [(イミダゾール - 1 - カルボニル) - アミノ] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 5' - カルボン酸エチルエステルに置き換えて、製造する。MS(ES+)m/e 436 (MH⁺/2)。

20

【0222】

実施例 80

9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸{2 - [3 - ((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレイド] - エチル} - アミドトリフルオロ酢酸塩

a) 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - アミノ - エチル) - アミドトリフルオロ酢酸塩：

9 - [(1R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(実施例62)(361 mg、0.63 mmol)をエチル - 1, 2 - ジアミン(3.8 g、63.4 mmol)に溶解し、反応混合物を105 で1.5時間攪拌する。溶媒を真空で除去する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(IsoluteTM C18、0 - 100% MeCNの水溶液 - 0.1% TFA)による精製後に得る。

40

【0223】

b) 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸{2 - [3 - ((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレイド] - エチル} - アミドトリフルオロ酢酸塩：

この化合物を9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキ

50

シメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - アミノ - エチル) - アミドトリフルオロ酢酸塩(最初の工程 a)から、1 - {4 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 2)に準じた方法を使用して、N - [1 - (2 - ピリジニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミドをイミダゾール - 1 - カルボン酸((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - アミドに置き換えて、製造する。MS(E S +)m / e 786(MH⁺)

10

【0224】

実施例 8 1

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸{2 - [3 - ((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - ウレイド] - エチル} - アミドトリフルオロ酢酸塩

この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - アミノ - エチル) - アミドトリフルオロ酢酸塩(実施例 8 0、最初の工程 a)から、1 - {4 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 2)に準じた方法を使用して、N - [1 - (2 - ピリジニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミドをイミダゾール - 1 - カルボン酸((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 3 - イル) - アミドに置き換えて、製造する。MS(E S +)m / e 394(MH⁺ / 2)。

20

【0225】

実施例 8 2

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸{3 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - プロピル} - アミドトリフルオロ酢酸塩

この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(3 - アミノ - プロピル) - アミドトリフルオロ酢酸塩(実施例 6 3)から、1 - {4 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 2)に準じた方法を使用して製造する。MS(E S +)m / e 815(MH⁺)

30

40

【0226】

実施例 8 3

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸{4 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - シクロヘキシル} - アミドトリフルオロ酢酸塩

a) 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(4 - アミノ - シクロヘキシル) - アミドトリフルオロ酢酸塩

50

:

9 - [(1 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(実施例 6 2)(8 5 mg、0 . 1 5 mmol)を 0 . 2 5 ml のトルエンに溶解する。Trans - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン(3 4 0 mg、2 . 9 8 mmol)を添加し、反応混合物を 9 5 で 2 時間攪拌する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(IsoluteTM C 1 8、0 - 1 0 0 % Me C N の水溶液 - 0 . 1 % T F A)による精製後に得る。

【 0 2 2 7 】

b) 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸{4 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - シクロヘキシル} - アミドトリフルオロ酢酸塩:

この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(4 - アミノ - シクロヘキシル) - アミドトリフルオロ酢酸塩(最初の工程 a)から、1 - {4 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチル - アミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 2)に準じた方法を使用して製造する。MS(E S +)m/e 4 2 8 (M H + / 2)

【 0 2 2 8 】

実施例 8 4

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸{2 - メチル - 2 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - プロピル} - アミドトリフルオロ酢酸塩

a) 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - アミド:

この化合物を 9 - [(1 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸メチルエステル(実施例 6 2)から、9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(4 - アミノ - シクロヘキシル) - アミド(実施例 8 3、最初の工程 a)に準じた方法を使用して、trans - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサンを 1, 2 - ジアミノ - 2 - メチルプロパンに置き換えて、製造する。

【 0 2 2 9 】

b) 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸{2 - メチル - 2 - [3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレイド] - プロピル} - アミドトリフルオロ酢酸塩:

この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - アミド(最初の工程 a)から、1 - {4 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチ

ルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 2)に準じた方法を使用して製造する。MS (ES+) m/e 829 (MH⁺)

【0230】

実施例 8 5

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 7 8)(50 mg、0.063 mmol)をエタノール(2 ml)に溶解する。水酸化パラジウム(炭素上 20%)(45 mg、0.57 mmol)およびギ酸アンモニウム(20 mg、0.057 mmol)を添加し、反応混合物を 1.5 時間還流する。反応混合物を冷却し、触媒を濾取し、溶媒を真空で除去する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(IsoluteTM C18、0 - 100% MeCNの水溶液 - 0.1% TFA)による精製後に得る。MS (ES+) m/e 610 (MH⁺)。 10

【0231】

実施例 8 6

4 - (3 - {(R) - 1 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - ウレイド) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 5' - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 20

4 - (3 - {(R) - 1 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - ウレイド) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 5' - カルボン酸エチルエステルトリフルオロ酢酸塩(実施例 7 9)(23 mg、0.023 mmol)をメタノール(2 ml)に溶解する。水性水酸化リチウム(6 mg、0.23 mmol)を添加し、反応混合物を室温で 18 時間 30
。溶媒を真空で除去する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(IsoluteTM C18、0 - 100% MeCNの水溶液 - 0.1% TFA)による精製後に得る。MS (ES+) m/e 422 (MH⁺ / 2)。

【0232】

実施例 8 7

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[3 - (3 - エチル - ウレイド) - プロピル] - アミドトリフルオロ酢酸塩

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(3 - アミノ - プロピル) - アミドトリフルオロ酢酸塩(実施例 6 3)(10 mg、0.027 mmol)を乾燥 DMF (0.25 ml)に溶解する。エチルイソシアネート(0.92 mg、0.013 mmol)を乾燥 DMF (0.25 ml)に溶解する。二つの溶液を合わせて、トリエチルアミン(> 1 eq)を添加する。反応混合物を室温に一晩放置する。溶媒を真空で除去する。精製を、質量特異的(mass directed)分取 LC - MSで、アセトニトリル：水：トリフルオロ酢酸で溶出して精製を行い、表題化合物を得る。 40

【0233】

実施例 8 8

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラ 50

ゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[3 - (2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ) - プロピル] - アミドトリフルオロ酢酸塩

この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(3 - アミノ - プロピル) - アミドトリフルオロ酢酸塩(実施例 63)から、9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[3 - (3 - エチル - ウレイド) - プロピル] - アミドトリフルオロ酢酸塩(実施例 87)に準じた方法を使用して、エチルイソシアネート

10

【0234】

実施例 89

9 - [(1 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[4 - (3 - エチル - ウレイド) - シクロヘキシル] - アミドトリフルオロ酢酸塩

この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(4 - アミノ - シクロヘキシル) - アミドトリフル

20

【0235】

実施例 90

9 - [(1 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[4 - (3, 3 - ジメチル - ウレイド) - シクロヘキシル] - アミドトリフル

30

オロ酢酸塩
この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(4 - アミノ - シクロヘキシル) - アミドトリフル

【0236】

40

実施例 91

9 - [(1 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[4 - (2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ) - シクロヘキシル] - アミドトリフル

オロ酢酸塩
この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(4 - アミノ - シクロヘキシル) - アミドトリフル

50

- (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[3 - (3 - エチル - ウレイド) - プロピル] - アミドトリフルオロ酢酸塩(実施例 87)に準じた方法を使用して、エチルイソシアネートをジメチル - アミノ - アセチルクロライドハイドロクロライドに置き換えて製造する。

【0237】

実施例 9 2

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[2 - (3 - エチル - ウレイド) - 2 - メチル - プロピル] - アミドトリフルオロ酢酸塩

10

この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - アミノ - 2 - メチル - プロピル) - アミド(実施例 84、最初の工程 a)から、9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[3 - (3 - エチル - ウレイド) - プロピル] - アミドトリフルオロ酢酸塩(実施例 87)に準じた方法を使用して製造する。

【0238】

実施例 9 3

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[2 - (3 - エチル - ウレイド) - エチル] - アミドトリフルオロ酢酸塩

20

この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - アミノ - エチル) - アミドトリフルオロ酢酸塩(実施例 80)から、9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸[3 - (3 - エチル - ウレイド) - プロピル] - アミドトリフルオロ酢酸塩(実施例 87)に準じた方法を使用して製造する。

30

【0239】

実施例 9 4

9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - {3 - [2 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - ウレイド} - エチル) - アミドトリフルオロ酢酸塩

この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - アミノ - エチル) - アミドトリフルオロ酢酸塩(実施例 80)から、1 - {4 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例 42)に準じた方法を使用して、N - [1 - (2 - ピリジニル) - 4 - ペピリジニル] - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミドをイミダゾール - 1 - カルボン酸[2 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - アミドに置き換えて、製造する。MS (ES+) m / e 422 (MH⁺ / 2)

40

【0240】

実施例 9 5

1 - {2 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメ

50

チル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - エチル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩

この化合物を 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボン酸(2 - アミノ - エチル) - アミドトリフルオロ酢酸塩(実施例 80)から、1 - {4 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ] - シクロヘキシル} - 3 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ピピリジニル - 4 - イル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩(実施例 42)に準じた方法を使用して製造する。MS(ES+) m/e 773(MH⁺)。 10

【0241】

実施例 96

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(BA7)から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 46)に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノ - エチル)ピペリジンを(3 R) - (+) - 3 - (ジメチルアミノ) - ピロリジンに置き換えて、製造する。精製後、化合物をDCMと飽和NaHCO₃(aq)に分配する。有機物を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、真空で減少させ、表題化合物を得る。MS(ES+) m/e 624(MH⁺)。 20

【0242】

実施例 97

4 - {1 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルトリフルオロ酢酸塩 30

a) 4 - ピロリジン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル :

1 - N - BOC - 3 - ピロリジノン(500 mg、2.70 mmol)、ベンジル - 1 - ピペラジンカルボキシレート(595 mg、2.70 mmol)およびチタン(IV)イソプロポキシド(960 mg、3.37 mmol)を、アルゴン下、1時間攪拌する。エタノール(3 ml)およびナトリウムシアノボロハイドライド(113 mg、1.80 mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌する。化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(IsoluteTM C18、0 - 100% MeCNの水溶液 - 0.1% TFA)で精製し、続いてトリフルオロ酢酸(5 ml)を使用して脱保護する。溶媒を真空で除去し、化合物をクロロホルムおよび飽和NaHCO₃(aq)に分配する。有機物を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、真空で減少させ、表題化合物を得る。 40

【0243】

b) 4 - {1 - [9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルトリフルオロ酢酸塩 :

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(BA7)(2 mg、0.037 mmol)および 4 - ピロリジン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル(最初の工程 a)(106 mg、0.37 mmol) 50

)をDMSO(1ml)に溶解し、反応混合物を100 で一晩加熱する。化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute™ C18、0-100%MeCNの水溶液-0.1%TFA)で精製する。MS(ES+)m/e 799(MH⁺)

【0244】

実施例98

1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-ジヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンチル]-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9H-プリン-2-イル]-ピロリジン-3-イル}-3-(R)-ピロリジン-3-イル-ウレア

この化合物を(1R,2S,3R,5S)-3-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(BA7)から、4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-ジヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンチル]-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9H-プリン-2-イル]-ピロリジン-3-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルトリフルオロ酢酸塩(実施例97、第二の工程b)に準じた方法を使用して、4-ピロリジン-3-イル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを1,3-ジ(R)-ピロリジン-3-イル-ウレア(中間体EC)に置き換えて、次いで化合物をその遊離塩基に変換して、製造する。MS(ES+)m/e 708(MH⁺)。 10

【0245】

実施例99

1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-(R)-ピロリジン-3-イル-ウレア

この化合物を(1R,2S,3R,5S)-3-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(BA6)から、4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-ジヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンチル]-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9H-プリン-2-イル]-ピロリジン-3-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルトリフルオロ酢酸塩(実施例97)に準じた方法を使用して、4-ピロリジン-3-イル-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを1,3-ジ(R)-ピロリジン-3-イル-ウレア(中間体EC)に置き換えて、次いで化合物をその遊離塩基に変換して、製造する。MS(ES+)m/e 708(MH⁺)。 30

【0246】

実施例100

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール

この化合物を(1R,2S,3R,5S)-3-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(BA6)から、(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-2-(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例46)に準じた方法を使用して、1-(2-アミノ-エチル)ピペリジンを(3R)-(+)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジンに置き換えて、製造する。精製後、化合物をDCMおよび飽和NaHCO₃(aq)に分配する。有機物を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、真空で減少させ、表題化合物を得る。MS(ES+)m/e 624(MH⁺)。 40

10

20

30

40

50

【 0 2 4 7 】

実施例 1 0 1

((R) - 1 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルトリフルオロ酢酸塩

この化合物を (1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (B A 6) から、 (1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩 (実施例 4 6) に準じた方法を使用して、 1 - (2 - アミノ - エチル) ピペリジンを (3 R) - (+) - 3 - (B O C - アミノ) ピロリジンで置き換えて、製造する。MS (E S +) m / e 6 9 6 (M H +) 。

【 0 2 4 8 】

実施例 1 0 2

1 - ((R) - 1 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 4 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド

(1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (実施例 4 8) (2 0 mg , 0 . 0 3 4 mmol) およびピリジン - 4 - イルメチル - カルバミン酸フェニルエステル (8 . 4 mg , 0 . 0 3 7 mmol) を N M P (0 . 5 ml) に溶解し、反応混合物を 1 1 5 で 4 8 時間加熱する。化合物を逆相カラムクロマトグラフィー (IsoluteTM C 1 8 、 0 - 1 0 0 % M e C N の水溶液 - 0 . 1 % H C l) で精製する。MS (E S +) m / e 7 3 0 (M H +) 。

【 0 2 4 9 】

実施例 1 0 3

(1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [6 - [2 , 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - ((R) - 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオールヒドロクロライド

この化合物を (1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - { 6 - [2 , 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル } - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (B F 1) から、 (1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩 (実施例 4 6) に準じた方法を使用して、 1 - (2 - アミノ - エチル) ピペリジンを (3 R) - (+) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジンに置き換えて、製造する。MS (E S +) m / e 6 5 6 (M H +) 。

【 0 2 5 0 】

実施例 1 0 4

1 - ((R) - 1 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - ウレアヒドロクロライド

(1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (実施例 4 8) (3 0 mg , 0 . 0 5 mmol)

)を乾燥THF(1ml)に溶解する。ピリジン-3-イソシアネート(7mg、0.06mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌する。溶媒を真空で除去する。化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute™ C18、0-100%MeCNの水溶液-0.1%HC1)で精製する。MS(ES+)m/e 716(MH⁺)。

【0251】

実施例105

1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-3-イル-ウレア

10

この化合物を(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例48)から、1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-3-イル-ウレアヒドロクロライド(実施例104)に準じた方法を使用して、製造する。精製後、化合物をDCMおよび飽和NaHCO₃(aq)に分配する。有機物を乾燥(MgSO₄)、濾過し、真空で減少させ、表題化合物を得る。MS(ES+)m/e 716.51(MH⁺)。

20

【0252】

実施例106

(1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-6-[2,2-ビス-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-プリン-9-イル}-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール

a)((R)-1-{6-[2,2-ビス-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

この化合物を(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-ビス-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-2-クロロ-プリン-9-イル}-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(中間体BF1)から、(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-2-(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例46)に準じた方法を使用して、trans-1,4-ジアミノシクロヘキサンを(R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルに置き換えて、製造する。

30

【0253】

b)(1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-6-[2,2-ビス-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-プリン-9-イル}-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール:

40

この化合物を((R)-1-{6-[2,2-ビス-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(最初の工程a)から、(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(中間体FB、第二の工程b)に準じた方法を使用して、製造する。MS(ES+)m/e 628.30(MH⁺)。

【0254】

実施例107

50

1 - ((R) - 1 - { 6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - ウレア

この化合物を (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - { 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (実施例 1 0 6) から、 1 - ((R) - 1 - { 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - ウレア (実施例 1 0 5) に準じた方法を使用して製造する。MS (E S +) m / e 7 4 8 . 4 1 (M H +) 。

10

【 0 2 5 5 】

実施例 1 0 8

1 - ((R) - 1 - { 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - ウレアヒドロクロライド

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (実施例 4 8) (3 0 mg, 0 . 0 5 mmol) およびピリジン - 4 - イル - カルバミン酸フェニルエステル (中間体 E A) を N - メチル 2 - ピロリドン (0 . 5 ml) に溶解する。反応混合物を撹拌する 1 0 0 で 1 時間。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー (IsoluteTM C 1 8、0 - 1 0 0 % M e C N の水溶液 - 0 . 1 % H C l) による精製後に得る。MS (E S +) m / e 7 5 2 . 2 8 (M H +) 。

20

【 0 2 5 6 】

実施例 1 0 9

1 - ((R) - 1 - { 6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - ウレアヒドロクロライド

30

この化合物を (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - { 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル } - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (実施例 1 0 6) から、 (1 - ((R) - 1 - { 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - ウレアヒドロクロライド (実施例 1 0 8) に準じた方法を使用して、製造する。MS (E S +) m / e 7 4 8 . 4 2 (M H +) 。

【 0 2 5 7 】

実施例 1 1 0

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

a) ((R) - 1 - { 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

40

この化合物を (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペン

50

タン - 1, 2 - ジオール。(中間体 B A 8) から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6) に準じた方法を使用して、*trans* - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサンを(R) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルに置き換えて、製造する。

【0258】

b) (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール:

10

((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル(最初の工程 a) (9.75 g、1.4 mmol) をメタノール(2 ml) に溶解する。1, 4 - ジオキサン(1.5 ml) 中の(4 M) HCl を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌する。化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(IsoluteTM C18、0 - 100% MeCN の水溶液 - 0.1% HCl) で精製する。化合物をDCMおよび飽和 NaHCO₃(aq) に分配する。有機物を乾燥(MgSO₄)、濾過し、真空で減少させ、表題化合物を得る。MS(ES+) *m/e* 594.31 (MH⁺)。

20

【0259】

20

実施例 111

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [(R) - 2 - [1, 3']ピピロリジニル - 1' - イル - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールヒドロクロライド

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 6) から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6) に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノ - エチル)ピペリジンを(R) - [1, 3']ピピロリジニル(中間体 E B) に置き換えて、製造する。MS(ES+) *m/e* 650.42 (MH⁺)。

30

【0260】

実施例 112

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {(R) - 2 - [1, 3']ピピロリジニル - 1' - イル - 6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールヒドロクロライド

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル} - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B F 1) から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6) に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノ - エチル)ピペリジンを(R) - [1, 3']ピピロリジニル(中間体 E B) に置き換えて、製造する。MS(ES+) *m/e* 650.42 (MH⁺)。

40

【0261】

実施例 113

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル

50

] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル
- ウレアヒドロクロライド

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 -
(2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾ
ール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 4 8)(80 mg、0.13 mmol
)および炭酸カリウム(37 mg、0.27 mmol)を THF (1 ml)に溶解する。フェニルクロロ
ホルメート(19 μl、0.15 mmol)を反応混合物に添加する。反応混合物を室温で2時
間攪拌する。THFを真空で除去し、反応混合物を N - メチル 2 - ピロリドンに溶解する
。2 - アミノメチルピリジン(75 mg、0.7 mmol)を添加し、反応混合物を 100 で2
時間加熱する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute™ C18、0 - 1
00% MeCNの水溶液 - 0.1% HCl)による精製後に得る。MS(ES+)m/e 7
30.50(MH⁺)。 10

【0262】

実施例 114

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)
]- 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル
]- 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イルメチル
- ウレアヒドロクロライド

この化合物を((1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1
- イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチ
ル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 4 8)から、1
- ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)
]- 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル
]- 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル -
ウレアヒドロクロライド(実施例 113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリ
ジンを3 - アミノメチルピリジンに置き換えて、製造する。MS(ES+)m/e 730
.50(MH⁺)。 20

【0263】

実施例 115

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)
]- 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル
]- 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダ
ゾル - 4 - イルメチル) - ウレアヒドロクロライド 30

この化合物を((1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1
- イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチ
ル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 4 8)から、1
- ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)
]- 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル
]- 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル -
ウレアヒドロクロライド(実施例 113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリ
ジンを C - (1 - メチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) - メチルアミンに置き換えて、製
造する。MS(ES+)m/e 733.49(MH⁺)。 40

【0264】

実施例 116

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)
]- 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル
]- 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - ベンジル
) - ウレアヒドロクロライド

この化合物を((1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1
- イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチ 50

ル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 48)から、
 1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)
 - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル]
 - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル -
 ウレアヒドロクロライド(実施例 113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリ
 ジンを3 - アミノメチル - フェノールに置き換えて、製造する。MS(E S +)m / e 7
 45.47(MH⁺)。

【0265】

実施例 117

1 - ((R) - 1 - {6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 9
 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒ
 ドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 -
 ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1
 - イル) - 6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9
 - イル} - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオー
 ル(実施例 106)から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9
 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒ
 ドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 -
 ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例 113)に準じた方法を使用
 して製造する。MS(E S +)m / e 762.53(MH⁺)。

【0266】

実施例 118

1 - ((R) - 1 - {6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 9
 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒ
 ドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 -
 ピリジン - 3 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1
 - イル) - 6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9
 - イル} - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオー
 ル(実施例 106)から、に1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9
 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジ
 ヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3
 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例 113)準じた方法を使用
 して、2 - アミノメチルピリジンを3 - アミノメチルピリジンに置き換えて、製造する。
 MS(E S +)m / e 762.53(MH⁺)。

【0267】

実施例 119

1 - ((R) - 1 - {6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 9
 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒ
 ドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 -
 ピリジン - 3 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1
 - イル) - 6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9
 - イル} - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオー
 ル(実施例 106)から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9
 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒ
 ドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 -
 ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例 113)に準じた方法を使用
 して、2 - アミノメチルピリジンを4 - アミノメチルピリジンに置き換えて、製造する。

MS (ES+) m / e 762.54 (MH⁺).

【0268】

実施例 120

1 - ((R) - 1 - {6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1H - イミダゾル - 4 - イルメチル) - ウレアヒドロクロライド

この化合物を(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - {2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - [2, 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 106)から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例 113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリジンをC - (1 - メチル - 1H - イミダゾル - 4 - イル) - メチルアミンに置き換えて、製造する。MS (ES+) m / e 7652.53 (MH⁺).

10

【0269】

実施例 121

1 - {(R) - 1 - [9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンチル] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9H - プリン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - 3 - ピリジン - 4 - イルメチル - ウレア

この化合物を(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体FB)から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例 113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリジンを4 - アミノメチルピリジンに置き換えて、製造する。MS (ES+) m / e 730.55 (MH⁺).

20

30

【0270】

実施例 122

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - ウレアヒドロクロライド

この化合物を(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体FC)から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - ウレア(実施例 105)に準じた方法を使用して製造する。MS (ES+) m / e 715.54 (MH⁺).

40

【0271】

実施例 123

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イ

50

ルメチル - ウレアヒドロクロライド

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 F C) から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例 1 1 3)に準じた方法を使用して製造する。MS(E S +)m / e 729.54(MH⁺)。

【0272】

実施例 1 2 4

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 F C) から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例 1 1 3)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリジンを3 - アミノメチルピリジンに置き換えて、製造する。MS(E S +)m / e 729.55(MH⁺)。

【0273】

実施例 1 2 5

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 4 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 F C) から1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例 1 1 3)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリジンを4 - アミノメチルピリジンに置き換えて、製造する。MS(E S +)m / e 729.55(MH⁺)。

【0274】

実施例 1 2 6

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イルメチル) - ウレアヒドロクロライド

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 F C) から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロ

10

20

30

40

50

ペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-2-イルメチル-ウレアヒドロクロライド(実施例113)に準じた方法を使用して、2-アミノメチルピリジンをC-(1-メチル-1H-イミダゾル-4-イル)-メチルアミンに置き換えて、製造する。MS(E S⁺)m/e 732.54(MH⁺)。

【0275】

実施例127

1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-エチル-[1,2,3]トリアゾル-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-4-イル-ウレアヒドロクロライド

この化合物を(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-エチル-[1,2,3]トリアゾル-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(中間体FC)から、1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-4-イル-ウレアヒドロクロライド(実施例108)に準じた方法を使用して製造する。MS(E S⁺)m/e 715.54(MH⁺)。

【0276】

実施例128

1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-4-イルメチル-ウレア

この化合物を(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例110)から、1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-2-イルメチル-ウレアヒドロクロライド(実施例113)に準じた方法を使用して、2-アミノメチルピリジンを4-アミノメチルピリジンに置き換えて、製造する。化合物をDCMおよび飽和NaHCO₃(aq)に分配する。有機物を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、真空で減少させ、表題化合物を得る。MS(E S⁺)m/e 728.22(MH⁺)。

【0277】

実施例129

1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-2-イルメチル-ウレアトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例110)から、1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-2-イルメチル-ウレアヒドロクロライド(実施例113)に準じた方法を使用して製造する。MS(E S⁺)m/e 728.51(MH⁺)。

【0278】

実施例130

10

20

30

40

50

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イルメチル - ウレアトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 1 1 0)から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例 1 1 3)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリジンを3 - アミノメチルピリジンに置き換えて、製造する。MS(E S +)m/e 728.52(MH⁺)。

【0279】

実施例 1 3 1

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 1 1 0)から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例 1 1 3)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリジンをC - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - メチルアミンに置き換えて、製造する。MS(E S +)m/e 731.64(MH⁺)。

【0280】

実施例 1 3 2

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - ウレアトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 1 1 0)から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例 1 1 3)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリジンを3 - アミノメチル - フェノールに置き換えて、製造する。MS(E S +)m/e 743.63(MH⁺)。

【0281】

実施例 1 3 3

シクロプロパンカルボン酸((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - アミドトリフルオロ酢酸塩

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 -

(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例110)(30mg、0.05mmol)およびトリエチルアミン(5mg、0.05mmol)を乾燥THF(0.5ml)に溶解する。シクロプロパンカルボン酸クロライド(5.2mg、0.05mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌する。表題化合物を、逆相カラムクロマトグラフィー(Isolute™ C18、0-100%MeCNの水溶液-0.1%TFA)による精製後に得る。MS(ES+)m/e 662.42(MH⁺)。

【0282】

実施例134

1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-4-イル-ウレアトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例110)から、1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-4-イル-ウレアヒドロクロライド(実施例108)に準じた方法を使用して製造する。MS(ES+)m/e 714.47(MH⁺)。

【0283】

実施例135

(1R,2S,3R,5S)-3-[(R)-2-[1,3']ピピロリジニル-1'-イル]-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1R,2S,3R,5S)-3-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(中間体BA8)から、(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-2-(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例46)に準じた方法を使用して、1-(2-アミノ-エチル)ピペリジンを(R)-[1,3']ピピロリジニル(中間体EB)に置き換えて、製造する。MS(ES+)m/e 648.44(MH⁺)。

【0284】

実施例136

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1R,2S,3R,5S)-3-[2-クロロ-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-エチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(中間体BA8)から、(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-2-(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(4-ヒドロキシメチル-ピラゾル-1-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例46)に準じた方法を使用して、1-(2-アミノ-エチル)ピペリジンを(3R)-(+)-3-(ジメチル-アミノ)ピロリジンに置き換えて、製造する。MS(ES+)m/e 622.40(MH⁺)。

【0285】

実施例137

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-2-(2-ピペ

10

20

30

40

50

リジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 8)から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6)に準じた方法を使用して、製造する。
MS(E S +)m / e 636.42(MH⁺)。

【0286】

10

実施例 138

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 8)から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6)に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノ - エチル)ピペリジンをシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミンに置き換えて、製造する。
MS(E S +)m / e 622.42(MH⁺)。

20

【0287】

実施例 139

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [(R) - 2 - [1, 3']ピピロリジニル - 1' - イル - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 9)から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6)に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノ - エチル)ピペリジン with (R) - [1, 3']ピピロリジニル(中間体 E B)に置き換えて、製造する。
MS(E S +)m / e 649.46(MH⁺)。

30

【0288】

実施例 140

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 9)から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6)に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノ - エチル)ピペリジンを(3 R) - (+) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジンに置き換えて、製造する。
MS(E S +)m / e 623.41(MH⁺)。

40

【0289】

実施例 141

50

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3] トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3] トリアゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 9) から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6) に準じた方法を使用して、製造する。MS (ES+) m/e 637.42 (MH⁺)。 10

【0290】

実施例 1 4 2

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3] トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3] トリアゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 9) から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6) に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノ - エチル) ピペリジンをシクロヘキサン - 1, 4 - ジアミンに置き換えて、製造する。MS (ES+) m/e 623.43 (MH⁺)。 20

【0291】

実施例 1 4 3

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3] トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1, 2, 3] トリアゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 9) から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6) に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノ - エチル) ピペリジンを 2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミン(中間体 C D) に置き換えて、製造する。MS (ES+) m/e 648.42 (MH⁺)。 30

【0292】

実施例 1 4 4

(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩

この化合物を (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(中間体 B A 8) から、(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - ヒドロキシメチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオールトリフルオロ酢酸塩(実施例 4 6) に準じた方法を使用して、1 - (2 - アミノ - エチル) ピペリジンを 2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル) - エチルアミン(中間体 C D) に置き換えて、製造する。MS (ES+) m/e 647.42 (MH⁺) 40

10

20

30

40

50

。

【 0 2 9 3 】

実施例 1 4 5

1 - ((R) - 1 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - (4 - エチル - [1 , 2 , 3] トリアゾル - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - ベンジル) - ウレアヒドロクロライド

この化合物を (1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - [1 , 2 , 3] トリアゾル - 2 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (中間体 F C) から、1 - ((R) - 1 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチル - アミノ) - 9 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド (実施例 1 1 3) に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリジンを 3 - アミノメチル - フェノールに置き換えて、製造する。MS (E S +) m / e 7 4 4 . 4 8 (M H +)。 10

【 0 2 9 4 】

実施例 1 4 6

1 - ((R) - 1 - { 6 - [2 , 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 9 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (R) - ピロリジン - 3 - イル - ウレアヒドロクロライド 20

(1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - { 6 - [2 , 2 - ビス - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチルアミノ] - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル } - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (中間体 B F 1) (2 . 5 g 、 4 . 8 0 mmol) および 1 , 3 - ジ (R) - ピロリジン - 3 - イル - ウレア (中間体 E C) (2 . 7 g 、 1 3 . 6 mmol) を D M S O (8 ml) 中に含む反応混合物を 1 0 0 で一晩加熱する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー (IsoluteTM C 1 8 、 0 - 1 0 0 % M e C N の水溶液 - 0 . 1 % H C l) による精製後に得る。MS (E S +) m / e 7 4 0 . 4 3 (M H +)。 30

【 0 2 9 5 】

実施例 1 4 7

1 - ((R) - 1 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (R) - ピロリジン - 3 - イル - ウレアヒドロクロライド

(1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾル - 1 - イル) - シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール (中間体 B A 8) (2 . 5 g 、 4 . 8 0 mmol) および 1 , 3 - ジ (R) - ピロリジン - 3 - イル - ウレア (中間体 E C) (2 . 7 g 、 1 3 . 6 mmol) を D M S O (8 ml) 中に含む反応混合物を 1 0 0 で一晩加熱する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー (IsoluteTM C 1 8 、 0 - 1 0 0 % M e C N の水溶液 - 0 . 1 % H C l) による精製後に得る。MS (E S +) m / e 7 0 6 . 4 7 (M H +)。 40

【 0 2 9 6 】

実施例 1 4 8

1 - ((R) - 1 - { 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - フェニル - チアゾル - 4 - イルメチル) - ウレアヒドロクロライド

この化合物を ((1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチ 50

ル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 48)から、
 1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S)
 - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル]
 - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル -
 ウレアヒドロクロライド(実施例 113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリ
 ジンを C - (2 - フェニル - チアゾール - 4 - イル) - メチルアミンに置き換えて、製造する
 。MS(E S +)m / e 812.46(MH⁺)。

【0297】

実施例 149

1 - [2 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - エチル] - 3 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2
 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラ
 ザール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル}
 - ピロリジン - 3 - イル) - ウレアヒドロクロライド

この化合物を((1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1
 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチ
 ル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 48)から、1
 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S)
 - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル]
 - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル -
 ウレアヒドロクロライド(実施例 113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリ
 ジンを 2 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - エチルアミンに置き換えて、製造する
 。MS(E S +)m / e 783.55(MH⁺)。

【0298】

実施例 150

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S
) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル
] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - キノリン - 4 - イルメチル
 - ウレアヒドロクロライド

この化合物を((1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1
 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチ
 ル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 48)から、1
 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S)
 - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル]
 - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル -
 ウレアヒドロクロライド(実施例 113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリ
 ジンを C - キノリン - 4 - イル - メチルアミンに置き換えて、製造する。MS(E S +)m
 / e 780.55(MH⁺)。

【0299】

実施例 151

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S
) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル
] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリミジン - 4 - イルメチ
 ル - ウレアヒドロクロライド

この化合物を((1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1
 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチ
 ル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 48)から、1
 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S)
 - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル]
 - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル -
 ウレアヒドロクロライド(実施例 113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリ

10

20

30

40

50

ジンをC - ピリミジン - 4 - イル - メチルアミンに置き換えて、製造する。MS (ES +) m / e 731.46 (MH +)

【0300】

実施例 152

4 - [3 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - ウレイドメチル] - 安息香酸メチルエステルヒドロクロライド

この化合物を((1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例48)から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリジンを4 - アミノメチル - 安息香酸メチルエステルに置き換えて、製造する。MS (ES +) m / e 787.45 (MH +)

【0301】

実施例 153

4 - {2 - [3 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - ウレイド] - エチル} - 安息香酸ヒドロクロライド

この化合物を((1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例48)から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリジンを4 - (2 - アミノ - エチル) - 安息香酸に置き換えて、製造する。MS (ES +) m / e 787.51 (MH +)

【0302】

実施例 154

4 - [3 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - ウレイドメチル] - ベンズアミジンヒドロクロライド

この化合物を((1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例48)から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1R, 2S, 3R, 4S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - ウレアヒドロクロライド(実施例113)に準じた方法を使用して、2 - アミノメチルピリジンを4 - アミノメチル - ベンズアミジンに置き換えて、製造する。MS (ES +) m / e 771.56 (MH +)

【0303】

実施例 155

1 - (6 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エ

10

20

30

40

50

チルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - ウレアヒドロクロライド

a) (6 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 4 - ニトロ - フェニルエステル : 5 - アミノ - 2 - シアノ - ピリジン (50 mg、0.42 mmol) および炭酸カリウム (116 mg、0.84 mmol) を N - メチル 2 - ピロリドン (1 ml) に溶解する。4 - ニトロフェニルクロロホルメートを添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌する。

【0304】

b) 1 - (6 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - ウレアヒドロクロライド :

((1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (実施例 48) (20 mg、0.03 mmol) を (6 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 4 - ニトロ - フェニルエステル (0.15 ml の工程 a) 反応混合物) と共にバイアルに入れる。反応混合物を 110 で一晩加熱する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute™ C18、0 - 100 % MeCN の水溶液 - 0.1 % HCl) による精製後に得る。MS (ES+) m/e 741.49 (MH⁺)。 10

【0305】

実施例 156

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ウレアヒドロクロライド

a) (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - カルバミン酸フェニルエステル : 5 - アミノ - 2 - メトキシ - ピリジン (30 mg、0.24 mmol) および炭酸カリウム (167 mg、1.20 mmol) を N - メチル 2 - ピロリドン (1 ml) に溶解する。フェニルクロロホルメート (36 μl、0.29 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌する。 30

【0306】

b) 1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ウレアヒドロクロライド :

((1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (実施例 48) (20 mg、0.03 mmol) を (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - カルバミン酸フェニルエステル (0.28 ml の工程 a) 反応混合物) と共にバイアルに入れる。反応混合物を 110 で週末の間加熱する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー (Isolute™ C18、0 - 100 % MeCN の水溶液 - 0.1 % HCl) による精製後に得る。 40

MS (ES+) m/e 746.53 (MH⁺)。 40

【0307】

実施例 157

1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - [3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - ウレアヒドロクロライド

この化合物を ((1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 50

-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例48)から、1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ウレアヒドロクロライド(実施例156)に準じた方法を使用して、(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-カルバミン酸フェニルエステルを3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミン(最初の工程a)に置き換えて、製造する。MS(ES+)m/e 783.47(MH⁺)。

【0308】

実施例158

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-ウレイド]-ベンゼンスルホンアミドヒドロクロライド

この化合物を((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例48)から、1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-3-イル-ウレア(実施例105)に準じた方法を使用して、ピリジン-3-イソシアネートを4-イソシアナト-ベンゼンスルホンアミド(中間体EE)に置き換えて、製造する。MS(ES+)m/e 794.97(MH⁺)。

【0309】

実施例159

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-ウレイドメチル]-安息香酸ヒドロクロライド

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-ウレイドメチル]-安息香酸メチルエステルヒドロクロライド。(実施例152)(40mg、0.05mmol)をメタノール(1ml)に溶解する。KOH(6mg、0.12mmol)を水(0.05ml)に溶解し、反応混合物に添加する。反応混合物を室温で48時間攪拌する。表題化合物を逆相カラムクロマトグラフィー(IsoluteTM C18、0-100%MeCNの水溶液-0.1%HCl)による精製後に得る。MS(ES+)m/e 773.969(MH⁺)。

【0310】

実施例160

1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-ウレアヒドロクロライド

この化合物を((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-5-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-シクロペンタン-1,2-ジオール(実施例48)から、1-((R)-1-{6-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-エチル-テトラゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチル]-9H-プリン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-3-ピリジン-3-イル-ウレア

10

20

30

40

50

(実施例 105) に準じた方法を使用して、ピリジン - 3 - イソシアネートを 3 - イソシアナト - 5 - メチル - イソキサゾール(中間体 EF) に置き換えて、製造する。MS(E S +) m/e 720.91 (MH⁺)。

【0311】

実施例 161

4 - [3 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - ウレイド] - ベンゼンスルホンアミドヒドロクロライド

この化合物を(1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - [2 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル) - シクロペンタン - 1, 2 - ジオール(実施例 110) から、1 - ((R) - 1 - {6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 4 - (5 - エチル - テトラゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル] - 9 H - プリン - 2 - イル} - ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - ウレア(実施例 105) に準じた方法を使用して、ピリジン - 3 - イソシアネートを 4 - イソシアナト - ベンゼンスルホンアミド(中間体 EE) に置き換えて、製造する。MS(E S +) m/e 792.94 (MH⁺)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/EP2006/000217
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D473/00 A61K31/52 A61P11/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/22630 A (PFIZER LIMITED; PFIZER INC; MANTELL, SIMON, JOHN; STEPHENSON, PETER, T) 21 March 2002 (2002-03-21) the whole document	1-13
A	WO 92/05177 A (RHONE-POULENC RORER INTERNATIONAL INC) 2 April 1992 (1992-04-02) the whole document	1-13
A	EP 0 267 878 A (CIBA-GEIGY AG) 18 May 1988 (1988-05-18) the whole document	1-13
A	WO 99/67266 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALLEN, DAVID, GEORGE; CHAN, CHUEN; COOK, CAROLINE) 29 December 1999 (1999-12-29) the whole document	1-13
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the International search 30 March 2006		Date of mailing of the international search report 06/04/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Uselli, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000217

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/67263 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALLEN, DAVID, GEORGE; CHAN, CHUEN; COOK, CAROLINE) 29 December 1999 (1999-12-29) the whole document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/000217

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0222630	A	21-03-2002	AU 8433301	A 26-03-2002
			BR 0114089	A 01-07-2003
			CA 2422374	A1 21-03-2002
			EP 1317465	A1 11-06-2003
			JP 2004509130	T 25-03-2004
			MX PA03002269	A 06-06-2003
			WO 9205177	A
AU 654507	B2 10-11-1994			
AU 8726691	A 15-04-1992			
CA 2092305	A1 26-03-1992			
DE 69123974	D1 13-02-1997			
DE 69123974	T2 07-05-1997			
DK 550631	T3 20-01-1997			
EP 0550631	A1 14-07-1993			
ES 2095960	T3 01-03-1997			
GR 3022207	T3 30-04-1997			
HK 1002031	A1 24-07-1998			
JP 2505085	B2 05-06-1996			
JP 5508864	T 09-12-1993			
MX 9203771	A1 01-09-1992			
SG 80526	A1 22-05-2001			
US 5364862	A 15-11-1994			
EP 0267878	A	18-05-1988		
			AU 8119387	A 19-05-1988
			CA 1288431	C 03-09-1991
			DD 273833	A5 29-11-1989
			DK 596087	A 15-05-1988
			FI 874982	A 15-05-1988
			HU 45057	A2 30-05-1988
			JP 63135384	A 07-06-1988
			NO 874749	A 16-05-1988
			NZ 222527	A 28-08-1990
			PH 25044	A 28-01-1991
			PT 86120	A 01-12-1987
			ZA 8708527	A 16-05-1988
WO 9967266	A	29-12-1999	AT 249473	T 15-09-2003
			AU 4613899	A 10-01-2000
			DE 69911206	D1 16-10-2003
			EP 1090021	A1 11-04-2001
			JP 2002518513	T 25-06-2002
			US 6534486	B1 18-03-2003
WO 9967263	A	29-12-1999	AT 253586	T 15-11-2003
			AU 4613999	A 10-01-2000
			DE 69912606	D1 11-12-2003
			EP 1090020	A1 11-04-2001
			JP 2002518510	T 25-06-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 B 53/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	C 0 7 B 53/00	F

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ロビン・アレック・フェアハースト

英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 ロジャー・ジョン・テイラー

英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA03 AA04 CB07 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA02
 ZA33 ZA36 ZA55 ZA59 ZA81 ZA89 ZA92 ZA96 ZB05 ZB11
 ZB13 ZB21 ZB37 ZC41 ZC75
 4H006 AA02 AC81