

(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2012-520854

(P2012-520854A)

(43) 公表日 平成24年9月10日(2012.9.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 473/34 (2006.01)	C07D 473/34 321	4C086
A61K 31/52 (2006.01)	C07D 473/34 CSP	
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/52	
A61P 25/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	
A61P 25/14 (2006.01)	A61P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-500259 (P2012-500259)
 (86) (22) 出願日 平成22年3月18日 (2010.3.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年11月16日 (2011.11.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/053554
 (87) 国際公開番号 W02010/106145
 (87) 国際公開日 平成22年9月23日 (2010.9.23)
 (31) 優先権主張番号 09155690.2
 (32) 優先日 平成21年3月20日 (2009.3.20)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

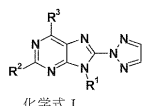
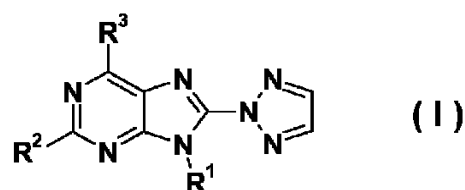
(71) 出願人 591043248
 シグマータウ・インドゥストリエ・ファル
 マチュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル
 ・アチオニ
 SIGMA-TAU INDUSTRIE
 FARMACEUTICHE RIUN
 ITE SOCIETA PER AZI
 ONI
 イタリア00144ローマ、ピアレ・シャ
 ケスペアレ47番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アデノシンA_{2A}受容体のリガンドとして有用なトリアゾリルプリン誘導体とその薬剤としての使用

(57) 【要約】

本発明は、式Iの新規のトリアゾリルプリン誘導体、それらの製造方法、およびアデノシンA_{2A}受容体の阻害によって患者の健康状態が改善される神経障害または脳虚血の治療のためにそれらを含む医薬組成物に関する。

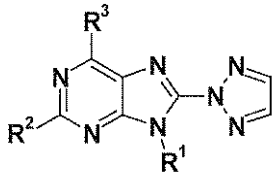


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



化学式 I

10

[式中、

R¹ は、C₁ - C₆ の直鎖状または分枝状のアルキルであり；R² は、式 R⁹ - (CHR⁸)_p - (CR⁶R⁷)_m - (CR⁴R⁵)_n - の基であり；

式中

R⁴、R⁶、および R⁸ は、独立して H、水酸基、またはカルボニルを意味する = O であり；R⁵、R⁷、および R⁹ は、独立して H または非存在であり；

m、n、および p は、独立して 0 と 2 の間に含まれる整数であり；

m + n + p ≥ 4 である；

R³ は、NH₂、NHR¹⁰ である；

20

式中、R¹⁰ は、C₁ - C₆ アルキルまたは C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₃ アルコキシアルキル、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、ここで前記アミノ基は 1 または 2 の C₁ - C₃ アルキル基で任意に置換され、前記アルキル基は直鎖状または分枝状である；C₆ - C₁₄ アリールまたは C₆ - C₁₄ アリール (C₁ - C₆) アルキル、ここで前記アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₆ の直鎖状または分枝状の飽和または不飽和のアルコキシ、C₁ - C₆ の直鎖状または分枝状のアルキルで一または二置換されるアミノからなる群から選択される、同一であるか異なる 1 以上の置換基により任意に置換されている；

ただし、R⁴、R⁶、および R⁸ は、同時にすべてが H ではない] を有する化合物、それらの光学的に活性な形態、例えば鏡像異性体、ジアステレオマーおよびそのラセミ体、ならびにそれらの医薬的に許容され得る塩。

30

【請求項 2】

n = 2、m = 1、および p ≥ 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R⁶ が、OH、またはカルボニルを意味する = O である、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4】

n = 1 および R⁴ が、OH、またはカルボニルを意味する = O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

40

4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 1 - オール、(S) - 4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 2 - オール、1 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 1 - オール、4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オン、4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 2 - オール、(R) - 4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 2 - オール、1 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) - ブ

50

タン - 1 - オンから成る群に含まれる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 に記載の少なくとも一つの化合物を活性成分として、医薬的に許容される少なくとも一つのビヒクルおよび / または賦形剤とともに混合物中に含む、医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1 から 5 に記載の少なくとも一つの化合物を、医薬的に許容される少なくとも一つのビヒクルおよび / または賦形剤とともに混合することを含む、請求項 6 に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 8】

A_{2A} 受容体活性の調節が患者の健康を改善する、病的状態を治療するための医薬製造における、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 9】

前記病的状態が、運動障害である、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

前記運動障害が、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、ウィルソン病、またはハレルフォルデン・スパッツ病である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

前記病的状態が、神経変性プロセスに任意に関連する脳虚血である、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 12】

L - DOPA と併用される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

パーキンソン病を治療するための医薬製造のための、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の化合物

[ここで、

R² は、式 R⁹ - (CHR⁸)_p - (CR⁶R⁷)_m - (CR⁴R⁵)_n - の基であり

;

R⁴ および R⁵ は、H であり ;

R⁶ および R⁸ は、いずれの発生においても、独立して H またはカルボニルを意味する = O であり ; R⁶ および R⁸ の少なくとも一つは、カルボニルを意味する = O であり ;

R⁷ および R⁹ は、いずれの発生においても、独立して H であるか、または前記 R⁶ 基または前記 R⁸ 基と結合する関連炭素原子がカルボニル結合に関与する場合には非存在であり ;

m および p は、独立して 0 と 2 の間に含まれる整数であり ;

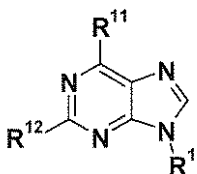
n は、1 または 2 であり ;

m + n + p ≥ 4 である]

を合成するための方法であって、

式 I I

【化 2】



化学式 I I

[式中、

R¹ は、C₁ - C₆ の直鎖状または分枝状のアルキルであり ;

R¹¹ は、N(R¹³)₂ であり ;

10

20

30

40

50

R^{13} は、ベンジル、 p - (MeO) -ベンジル、 p - (Cl) -ベンジル、または p - (Br) -ベンジルであり；

R^{12} は、 Cl である] の化合物と、

化学式 I V

【化 3】



[式中、

X は、 Cl または Br であり；

R^{6b} および R^{6c} は、いずれの発生においても、独立して両方が H であるか、またはそれらが結合する炭素原子とともに、2以上のメチル基によって任意に置換される 1, 3-ジオキサン基を形成し、少なくとも1つの発生は、2以上のメチル基によって任意に置換された 1, 3-ジオキサン基であり；

q は、0 と 3 の間に含まれる整数であり；

r および s は、独立して 1 と 3 の間に含まれる整数であり；

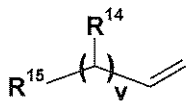
$q + r + s \geq 4$ である] の化合物を、

0 から室温の温度範囲で、THF または NMP といった非プロトン性溶媒中の $Fe(acac)_3$ 存在下で、反応させるステップを含む、方法。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の式 I I の化合物と、式 V I I I

【化 4】



化学式 V I I

[式中、

R^{14} および R^{15} は、いずれの発生においても、独立して H または OH であり；

ν は、 ≥ 2 または 3 である] の化合物との反応を、

NMP といった極性溶媒中、ヘルマン触媒およびナトリウムアセタートの存在下で行う、請求項 1 に記載の化合物の合成方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規のトリアゾリルプリン誘導体、それらの製造方法、およびアデノシン A_{2A} 受容体の阻害によって患者の健康状態が改善される神経障害の治療のためのそれらを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

アデノシン A_2 は内在性モジュレーターであり、他の効果の中で、このモジュレーターは中枢神経系の一般的な鬱病、血管拡張、および血小板凝集阻害の仲介をする。

【0003】

アデノシン受容体は、プリン受容体 (purinoreceptors) として知られるプリン・ヌクレオチド受容体およびプリン・ヌクレオシド受容体の群のサブクラス (P_1) を意味する。現在まで、アデノシン受容体の 4 つのサブタイプが知られている (すなわち、 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} (高アフィニティーと低アフィニティー)、および A_3 受容体)。すべてのアデノシン受容体は、Gタンパク質と共役している； A_1 および A_3 のサブタイプは阻害性 Gタンパク質と関連しており、 A_{2A} および A_{2B} のサブタイプは刺激性 Gタンパク質と関連している。 A_1 受容体および A_3 受容体の活性化は、アデニル酸シクラーゼおよびホスホリパーゼ C の阻害を引き起こし、そして神経伝達を阻害する。 A_1

10

20

30

40

50

受容体は、脳内で適度に発現される A₃ 受容体と比較して、脳の特に海馬、視床、小脳、および皮質において顕著に発現される。A_{2A} 受容体および A_{2B} 受容体の活性化は、アデニル酸シクラーゼおよびホスホリパーゼ C の活性化を引き起こし、そして神経伝達への刺激となる。A_{2A} 受容体は、ドーパミン D₂ 受容体とともに、脳の特に線条体、嗅結節、および側坐核において共発現され、また神経変性病変に関係している。

【0004】

A_{2a} 受容体は、中枢神経系（線条体、側坐核、および嗅結節）において高密度に分布し、そこで心的状態と運動活動の制御において重要な機能を果たす (Poulsen, S. A. ら, Bioorg. Med. Chem., 1998, 6, 619; Ongini, E. ら, Trends Pharmacol. Sci., 1996, 17, 364)。パーキンソン病は、ドーパミン置換戦略によって30年以上にわたり治療されてきた (Cotzias, G. C. ら, N. Engl. J. Med., 1969, 280, 337)。しかし、ドーパミン置換剤の長期にわたる使用は重度の機能障害を引き起こす副作用に関連しているため、最も顕著なのは運動障害 (Chase T. N., Neurology, 1998, 50, S17-S25) であり、単独療法としての非ドーパミン治療は、そのような疾患を治療する有望な戦略と判断された (Brotchie, J. M., Curr. Opin. Neurol., 1997, 10, 340)。さらに、いくつかの科学的なエビデンスも、線条体淡蒼球系経路ニューロンにおけるアデノシン A_{2a} 受容体の合成の増加が、パーキンソン病での長期にわたるレボドパ療法後に生じる運動障害の発症と関連していることを示唆する (Calon, F. ら, Brain, 2004, 127, 1075; Xiao, D. ら, J. Neurosci., 2006, 26, 52, 13548)。L-DOPA の低用量と関連して、A_{2A} アンタゴニストは、異常な運動性副作用の増悪を伴わない L-DOPA の総量によって生じるものと類似した抗パーキンソン病活性を示した (Tronci E. ら, Eur. J. Pharmacol., 2007, 566, 94; Jenner P., Expert Opin. Investig. Drugs, 2005, 14, 6, 729)。

10

20

【0005】

アデノシンは、例えばてんかん、脳の虚血性プレコンディショニング、睡眠、および脳内の免疫反応といった数多くの他の病変に関連するとされてきた (Brundage, J. M. ら, Adv. Pharma., 1997, 39, 353)。

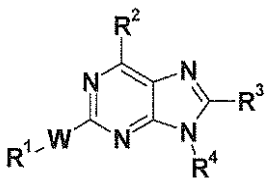
30

【0006】

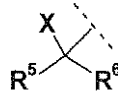
抗糖尿病化合物としての式 A のイミダゾピリミジン誘導体は、米国再発行特許第 RE 39112 号 (Eisai Co., Ltd.) で開示されている。

式 A

【化1】



式中、R¹は



40

である。

【0007】

後者の化合物の94% (237個の例証化合物の内223個) は、R³ 基としてフルオロ含有フェニル部分、および/または R¹ 基内に第三級アルコールを示し、このことは、それらの部分は、活性を化合物に与えるために重要な特徴を構成することを示唆した。

【0008】

本出願人によって提出された特許 (欧州特許第 1412354 号) は、抗精神病特性を有するトリアゾリル-イミダゾピリジン (triazolyl-imidazopyridine) 誘導体およびトリアゾリルプリン誘導体を開示している。しかし、本発明の化

50

化合物のいずれもが、開示も示唆もされていなかった。

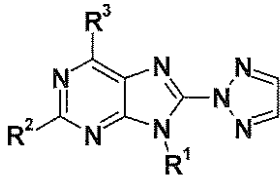
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は式 I の新規の化合物、またはその水和物、またはその溶媒和物を提供し、アデノシン A_{2A} 阻害特性を有するそのような化合物を含む組成物を提供する：

【化 2】



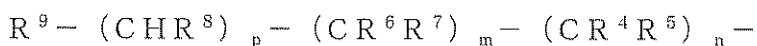
化学式 I

[式中、

R¹ は、C₁ - C₆ の直鎖状または分枝状のアルキルであり；

R² は、式

【化 3】



の群であり；

R⁴、R⁶、および R⁸ は、いずれの発生においても、独立して H、水酸基、またはカルボニルを意味する = O であり；

R⁵、R⁷、および R⁹ は、いずれの発生においても、独立して H または非存在であり；

m、n、および p は、独立して 0 と 2 の間に含まれる整数であり；

m + n + p ≥ 4 であり；

R³ は、NH₂、NHR¹⁰ であり；

R¹⁰ は、C₁ - C₆ アルキルまたは C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₃ アルコキシアルキル、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、ここで前記アミノ基は 1 または 2 の C₁ - C₃ アルキル基で任意に置換され、前記アルキル基は直鎖状または分枝状である；

C₆ - C₁₄ アリールまたは C₆ - C₁₄ アリール (C₁ - C₆) アルキル、ここで前記アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₆ の直鎖状または分枝状の飽和または不飽和のアルコキシ、C₁ - C₆ の直鎖状または分枝状のアルキルで一または二置換されるアミノからなる群から選択される同一であるか異なる 1 以上の置換基により任意に置換される]

それらの光学的に活性な形態、例えば鏡像異性体、ジアステレオマーおよびそのラセミ体、ならびにそれらの医薬的に許容され得る塩である；

ただし、R⁴、R⁶、および R⁸ は、同時にすべてが H ではない。

【発明の効果】

【0010】

我々は、本発明によって製造された誘導体 (I) が、A_{2A} 受容体活性の調節が患者の健康の増進となる病態、疾患、および病的状態の治療に有用な薬剤であることを見いだした。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1】マウスでのハロペリドールによって誘発されたカタレプシーに拮抗することにおける ST 3 9 3 2 の有効性を示す図である。

【図 2】6 - OHDA 破壊ラットの反対側回転の回数の増加における ST 4 2 0 6 の有効性を示す図である。

【図 3】6 - OHDA 破壊ラットの反対側回転の回数の増加における ST 3 8 2 9 の有効性を示す図である。

10

20

30

40

50

【図4】6-OHDA破壊ラットの反対側回転の回数の増加におけるST3932の有効性を示す図である。

【図5】6-OHDA破壊ラットの反対側回転の回数の増加におけるST4206の有効性を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明の実施形態は、薬剤としての使用のための、式Iの化合物の実施形態である。

【0013】

他の実施形態では、前記薬剤は、大脳基底核における機能的な変化に由来する運動障害により影響を受ける対象者を治療するために使用される。

10

【0014】

さらに他の実施形態では、前記運動障害は、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、およびウィルソン病を含む病気に関連するものから成る。

【0015】

他の実施形態では、式Iの化合物は、脳虚血の治療のためのおよび/または神経変性プロセスに関する治療のための薬剤の製造にも有用である。

【0016】

「アルキル」という用語は、1から6の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を言う。好ましいアルキル基は、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*neo*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシルなどの群により例示される。

20

【0017】

「アルケニル」という用語は、好ましくは2から12の炭素原子を有するか、または好ましくは「低級」アルケニル基とも呼ばれる2から6の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルケニル基を意味し、そしてアルケニル基は、少なくとも1箇所または2箇所にアルケニル不飽和を有する。好ましいアルケニル基は、エテニル(-CH=CH₂)、プロペニル(アリル、-CH₂CH=CH₂)などを含む。アルケニルという用語は、「シス」および「トランス」幾何学的配置を有するまたは代わりに「Z」および「E」を有する基を含む。

【0018】

「シクロアルキル」という用語は、3から10の炭素原子を有する飽和または部分的に不飽和の(すなわち、芳香族ではない)炭素環式基を意味し、該炭素環式基は単環または縮合環を有する。C₃-C₁₀のシクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル、アダマンチルなどが含まれる。

30

【0019】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子からなる群から選択される一またはそれ以上のヘテロ原子を含む飽和または部分的に不飽和の(すなわち、芳香族ではない)5員環、6員環、または7員環を意味し、そしてその環は、低級アルキル、低級アルケニル、またはアリールで置換され得る。好ましいヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ケトピペラジン、2,5-ジケトピペラジン、1-メチルピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラン、ジヒドロピロール、イミダゾリジン、ジヒドロピラゾール、ピラゾリジンなどを含む。

40

【0020】

「アリール」という用語は、張り出した形で結合し得るか、または縮合し得る単環(例えば、フェニル)または縮合環を有する6から14の炭素原子を有する芳香族炭素環式基を意味する。好ましいアリールは、フェニルを含む。

【0021】

「アルコキシ」という用語は、-O-R基を意味し、ここでRは、「C₁-C₆アルキル」、「C₂-C₆アルケニル」、「C₃-C₁₀シクロアルキル」、および「ヘテロシ

50

クロアルキル」を含む。

【0022】

「アルコキシアルキル」という用語は、上記で定義されるようなアルコキシ置換基を有する上記で定義されるようなアルキル基を意味し、2-エトキシエチル、メトキシメチルなどを含む。

【0023】

「アミノ」という用語は、-NR R'基を意味し、ここでRおよびR'は、独立したH、「アルキル」、「アルケニル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」であり、ここでRおよびR'は、それらが結合する窒素原子とともに、上記で定義されるような3員から8員のヘテロシクロアルキル環を任意に形成する。「アミノアルキル」または「アミノ(C₁-C₆)アルキル」という用語は、上記で定義されるようなアルキル基を意味し、上記で定義されるようなアミノ置換基を有する。

10

【0024】

「医薬的に許容され得る塩または複合体」は、式(I)の化合物の下記で特定する塩または複合体を意味し、その塩または複合体は、好ましい生物活性を保持する。そのような塩の例は、無機酸(例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)とともに形成される酸添加塩や、例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、メタンスルホン酸、およびポリガラクトン酸といった有機酸とともに形成される塩を含むが、これらに限定されない。塩がモノ酸(例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、またはアセテート)である場合、水素はジ酸(例えば硫酸水素塩またはコハク酸塩)を形成し、または二水素はトリ酸(例えばリン酸二水素塩またはクエン酸塩)を形成し、少なくとも一つのモル当量と通常は酸のモル過剰が使用される。しかし、硫酸塩、ヘミコハク酸塩、リン酸水素塩、またはリン酸塩といった塩が好まれる場合、適切で正確な酸の化学当量が通常、使用される。

20

【0025】

「医薬的に活性な誘導体」は、患者への投与において、本明細書で開示する活性を直接的または間接的に提供し得るあらゆる化合物を意味する。

30

【0026】

式Iの化合物は、単独で、または例えばL-DOPAといったさらなる医薬品と併用して使用され得る。

【0027】

本発明の化合物は、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手され得る出発物質から調製され得る。一般的または好ましい実験条件(すなわち、反応温度、時間、試薬のモル、溶媒、その他)が与えられるが、特に明記しない限り他の実験条件も使用され得ると認識されるだろう。最適反応条件は、使用する特定の反応物または溶媒によって変化し得るが、そのような条件は、ルーチンの最適化手順によって当業者により決定され得る。

40

【0028】

医薬品として使用される場合、本発明の化合物は、医薬組成物の形で一般的に投与される。したがって、化学式(I)の化合物および医薬的に許容され得るキャリアを含む医薬組成物は、したがって、希釈剤または賦形剤もまた本発明の範囲内である。そのような組成物は、製薬技術でよく知られている方法で調製され得る、そして少なくとも一つの活性化合物を含む。当業者は、医薬組成物を形成するのに適したそのようなキャリア化合物、希釈剤化合物、または賦形剤化合物のすべての種類を認識している。

【0029】

本発明の化合物は、従来通り使用されるアジュバント、キャリア、希釈剤、または賦形剤とともに、医薬組成物およびその単位用量の形に入れられ得る、そしてそのような形は

50

、経口投与のための全ての、例えばタブレットまたは充填カプセルといった固体として、あるいは例えば溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル剤、またはそれらを充填したカプセルといった液体として、または非経口（皮下投与を含む）のための無菌の注射剤の形で使用され得る。そのような医薬組成物およびその単位剤形は、従来の割合で成分を含み、さらなる活性化合物または有効成分を含むまたは含まず、そしてそのような単位剤形は、使用目的の1日の用量範囲に相応した、有効成分のあらゆる適切な有効量を含み得る。

【0030】

通常、本発明の化合物は、「医薬的な有効量」で投与される。実際に投与される化合物の量は、治療される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、薬の組合せ、年齢、体重、各患者の反応、患者の症状の重症度などを含む関連状況を考慮して、通常医師によって決定されるであろう。通常、有効量は0.01mg/kgから100mg/kgまで、そして好ましくは0.05mg/kgから50mg/kgである。組成物は、単独で患者に投与され得る、あるいは他の化学物質、薬剤、またはホルモンと併用して投与され得る。あらゆる化合物では、治療的な有効量は、細胞培養アッセイにおいて、あるいは通常、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、またはブタの動物モデルにおいて、最初に推定され得る。

10

【0031】

動物モデルは、適切な濃度範囲と投与経路を決定するためにも使用され得る。次に、そのような情報は、ヒトにおける有用な用量および投与経路を決定するのに使用され得る。ヒト相当用量（HED）を計算する際に、FDAから入手可能なGuidance for Industry and Reviewers（工業とレビュアーのためのガイダンス）文書でFDAによって提供される換算表を使用することが推奨される。本発明の医薬組成物は、経口、直腸、舌下、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、髄腔内、腹腔内、鼻腔内、および外科手術後の病変組織の局所を含む様々な経路によって投与され得る。

20

【0032】

化合物送達の使用経路に従い、化合物は、非経口用組成物、局所用組成物、または経口用組成物として好適に形成される。経口投与のための組成物は、バルク液体溶液、バルク液体懸濁液、またはバルク粉末の形をとり得る。しかし、より一般には、組成物は、正確な投薬を容易にするために単位剤形として存在する。「単位剤形」という用語は、被験者や他の哺乳類のために単位用量として適した物理的に個別の単位を意味し、各単位は、適当な医薬賦形剤に関連して、好ましい治療効果を生じさせるために計算されたあらかじめ定量された活性分量を含む。一般的な単位剤形は、液体組成物では詰め替えの測定済みのアンプルまたは注射器、あるいは固体組成物の場合では錠剤、タブレット、カプセルなどを含む。そのような組成物では、本発明の化合物は、通常、マイナー成分（約0.1から約50重量%、または好ましくは約1から約40重量%）であり、残りは様々なビヒクルまたはキャリア、および好ましい投薬形を形成するのを支援する加工助剤である。

30

【0033】

投薬治療は、単回投与計画または複数回投与計画であり得る。経口投与に適した液状形は、バッファ機能を有する適切な水性または非水性のビヒクル、懸濁化剤、分配剤（dispensing agents）、着色剤、香料料などを含み得る。

40

【0034】

固体形は、例えば、あらゆる以下の成分、または類似した性質の化合物を含み得る：例えば微結晶セルロース、アカシア、トラガカントゴム、ゼラチン、またはポリビニルピロリドンといった結合剤；例えば澱粉またはラクトースといった賦形剤、例えばアルギン酸、プリモゲル（primogel）ジャガイモ澱粉、またはトウモロコシ澱粉といった崩壊剤；例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、またはシリカといった潤滑剤；例えばコロイド状二酸化ケイ素といった滑剤；例えば蔗糖またはサッカリンといった甘味料；あるいは、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香料料といった香味剤。タブレットは、医薬品業務の当業者によく知られている方法

50

に従ってコーティングされ得る。

【0035】

非経口組成物は、通常、注射可能な無菌食塩水、またはリン酸緩衝生理食塩水、または当技術分野に知られている他の注射可能なキャリアに基づく。上記で述べたように、そのような組成物中の式Iの化合物は、通常、約0.05から約10重量%の範囲内であることが多いマイナー成分であり、その残りは注射可能なキャリアなどである。

【0036】

また、本発明の化合物は、徐放の形で、または徐放性の薬物送達システムから、投与され得る。代表的な徐放材料についての説明は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに組み込まれた材料においても見つけられ得る。

10

【0037】

経口投与組成物または非経口投与組成物に関する上記の成分は、単に代表的なものにすぎない。さらなる材料とともに加工技術などは、「Part 5 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania」に述べられており、それを参照として本明細書に組み込む。

【0038】

本発明のさらなる実施形態は、一またはそれ以上の式(I)の化合物を、適した賦形剤、安定剤、および/または医薬的に許容され得る希釈剤と混合することを特徴とする医薬組成物の製造方法についてである。

20

【0039】

上記で開示したように、本発明の化合物は、それらのA₂調節特性のため、A₂調節が患者の健康を改善する疾患の治療のための薬剤として有用である。特に、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、ウィルソン病、精神障害、ハレルフォルデン・スパッツ病、進行性淡蒼球変性症、および糖尿病を患っている患者を治療できる。

【0040】

本発明の目的は、先に述べたように、賦形剤および/または医薬的に許容され得る希釈剤と組合せた、式Iの化合物を含む医薬組成物についてである。

【0041】

本発明のさらなる実施形態は、上記で定義したような式Iの化合物の製造方法である。本発明の化合物は、従来の合成方法によって製造され得る、そして以下に説明する。

30

【0042】

方法A

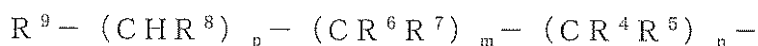
化学式(I)

[式中；

R¹は、C₁-C₆の直鎖状または分枝状のアルキルであり；

R²は、式

【化4】



40

の基であり；式中、

R⁴、R⁵、R⁷、およびR⁹は、Hであり；

R⁶およびR⁸は、いずれの発生においても、独立してHまたは水酸基であり、それらの少なくとも1つは水酸基であり；

mおよびpは、独立して0と2の間に含まれる整数であり；

nは、1または2であり；

m + n + p ≥ 4である；

R³は、NH₂、NHR¹⁰である；式中、

R¹⁰は、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₃アルコキシアルキル、アミノ(C₁-C₆)アルキル、ここで前記アミノ基は1または2のC

50

$C_1 - C_3$ アルキル基で任意に置換され、前記アルキル基は直鎖状または分枝状である；
 $C_6 - C_{14}$ アリールまたは $C_6 - C_{14}$ アリール ($C_1 - C_6$) アルキル、ここで前記アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状の飽和または不飽和のアルコキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルで—または二置換されるアミノからなる群から選択される、同一であるか異なる 1 以上の置換基により任意に置換されている]

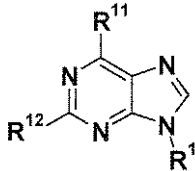
の化合物は、

温度範囲 0 から室温で、例えば THF または NMP といった非プロトン性溶媒中に $F e (a c a c)_3$ 存在において、

式 I I

10

【化 5】



化学式 I I

[式中、

R^1 は、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルであり；

R^{11} は、 $N (R^{13})_2$ であり；

20

R^{13} は、ベンジル、 $p - (MeO) -$ ベンジル、 $p - (Cl) -$ ベンジル、または $p - (Br) -$ ベンジルであり；

R^{12} は、Cl である] の化合物と、

化学式 I I I

【化 6】

$R^9 - (CHR^{8a})_p - (CR^{6a}R^7)_m - (CR^4R^5)_n - Mg X$ 化学式 I I I、

[式中、

X は、Cl または Br であり；

R^4 、 R^5 、 R^7 、および R^9 は、H であり；

30

R^{6a} と R^{8a} は、いずれの発生においても、独立して OH または H であり、それらの少なくとも 1 つは OH であり；

m および p は、独立して 0 と 2 の間に含まれる整数であり；

n は、1 または 2 であり；

$m + n + p \geq 4$ である] の化合物との反応を含む方法により合成され得る。

【0043】

方法 B

化学式 I

[式中、

R^1 は、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルであり；

40

R^2 は、式

【化 7】

$R^9 - (CHR^8)_p - (CR^6R^7)_m - (CR^4R^5)_n$

の基であり；式中、

R^4 および R^5 は、H であり；

R^6 および R^8 は、いずれの発生においても、独立して H またはカルボニルを意味する = O であり； R^6 および R^8 の少なくとも 1 つは、カルボニルを意味する = O であり；

R^7 および R^9 は、いずれの発生においても、独立して H であるか、または前記 R^6 基または前記 R^8 基と結合する関連炭素原子がカルボニル結合に関与する場合には非存在で

50

あり；

mおよびpは、独立して0と2に含まれる整数であり；

nは、1または2であり；

$m + n + p \geq 4$ である；

R^3 は、 NH_2 、 NHR^{10} である；式中、

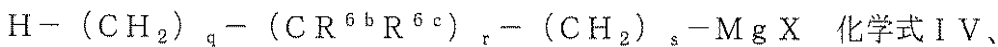
R^{10} は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシアルキル、アミノ($C_1 - C_6$)アルキル、ここで前記アミノ基は1または2の $C_1 - C_3$ アルキル基で任意に置換され、前記アルキル基は直鎖状または分枝状である； $C_6 - C_{14}$ アリールまたは $C_6 - C_{14}$ アリール($C_1 - C_6$)アルキル、ここで前記アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状の飽和または不飽和のアルコキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルで一または二置換されるアミノから構成される群から選択される、同一であるか異なる1以上の置換基により任意に置換されている]の化合物は、

温度範囲0 から室温で、例えばTHFまたはNMPといった非プロトン性溶媒中に $Fe(acac)_3$ 存在下において、

上記で定義したように、式IIの化合物と、

化学式IV

【化8】



[式中

Xは、ClまたはBrであり；

R^{6b} および R^{6c} は、いずれの発生においても、独立して両方がHであるか、あるいはそれらが結合する炭素原子とともにまとまる場合、2以上のメチル基によって任意に置換された1,3-ジオキサン基を形成し、少なくとも1の発生は、2以上のメチル基によって置換された1,3-ジオキサン基であり；

qは、0と3の間に含まれる整数であり；

rおよびsは、独立して1と3の間に含まれる整数であり；そして

$q + r + s \geq 4$ である]

の化合物との反応を含む方法により合成され得る。

【0044】

方法C

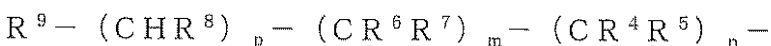
式I

[式中

R^1 は、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルであり；

R^2 は、式

【化9】



の基であり；式中

R^4 は、ヒドロキシル基、またはカルボニルを意味する=Oであり；

R^5 は、Hであるか、または R^4 がカルボニルを意味する=Oである場合には非存在であり；

R^6 および R^8 は、いずれの発生においても、独立してH、ヒドロキシル基、またはカルボニルを意味する=Oであり；

R^7 および R^9 は、いずれの発生においても、独立してHであるか、または前記 R^6 基および前記 R^8 基と結合する関連炭素原子がカルボニル結合に関与する場合には非存在であり；

nは、1であり；

mおよびpは、1と2の間に含まれる独立した整数であり、そして $m + p \geq 3$ である；

10

20

30

40

50

R^{10} は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシアルキル、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキルであり、そこで該アミノ基は 1 または 2 の $C_1 - C_3$ アルキル基で任意に置換され、前記アルキル基は直鎖状または分枝状である； $C_6 - C_{14}$ アリールまたは $C_6 - C_{14}$ アリール ($C_1 - C_6$) アルキルであり、そのアリール基は 1 以上の置換基により任意に置換され、その置換基は同一であるか異なる、その置換基はハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状の飽和または不飽和のアルコキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルで一または二置換されるアミノからなる群から選択される] の化合物は、

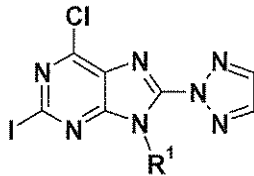
以下の工程を含む方法により合成され得る：

温度範囲 - 78 から室温で、例えば THF といった非プロトン性溶媒中における、

10

a) 式 V

【化 10】



化学式 V

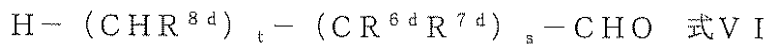
[式中、 R^1 は、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルである]

20

の化合物と、 $i\text{-PrMgCl}$ との反応；

b) 式 VI の化合物の *in situ* 添加

【化 11】



式中、

R^{6d} および R^{7d} は、いずれの発生においても、独立して H または OH であり、それらの少なくとも 1 つは H であり；あるいは、

R^{6d} および R^{7d} は、それらが結合する炭素原子とともにまとまる場合、2 以上のメチル基によって任意に置換される 1, 3 - ジオキササン基を形成し；

30

R^{8d} は、H または ヒドロキシル基であり；

s および t は、1 と 2 の間に含まれる独立した整数であり、そして $s + t \geq 3$ である]。

【0045】

方法 D

式 (I)

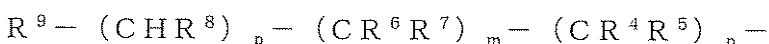
[式中、

R^1 は、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルであり；

R^2 は、

式

【化 12】



40

(式中、

R^4 および R^5 は、H であり；

R^6 および R^8 は、いずれの発生においても、独立して H、ヒドロキシル基、またはカルボニルを意味する = O であり；

R^7 および R^9 は、いずれの発生においても、独立して H である、または前記 R^6 基および前記 R^8 基と結合する関連炭素原子がカルボニル結合に関与する場合には非存在であり；

m および p は、独立して 0 と 2 の間に含まれる整数であり；

50

$n = 2$ であり ;

$m + n + p \geq 4$ である) の基である ;

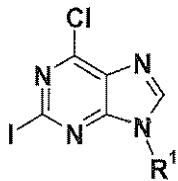
R^3 は NH_2 、 NHR^{10} であり ; 式中、

R^{10} は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシアルキル、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ここで前記アミノ基は 1 または 2 の $C_1 - C_3$ アルキル基で任意に置換され、前記アルキル基は直鎖状または分枝状であり ; $C_6 - C_{14}$ アリールまたは $C_6 - C_{14}$ アリール ($C_1 - C_6$) アルキル、ここで前記アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状の飽和または不飽和のアルコキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルで一または二置換されるアミノからなる群から選択される、同一であるか異なる 1 以上の置換基により任意に置換される] の化合物は、温度範囲 0 から室温で、例えばジオキサソールといった極性溶媒中でビス - トリフェニルホスフィン・パラジウム・ジクロリド、 CuI 、および任意に例えばトリエチルアミンといった第三アミンの存在下における、

10

式 V I I

【化 1 3】



20

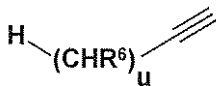
化学式 V I I

[式中、

R^1 は、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルである] の化合物と、

式 V I I I

【化 1 4】



30

化学式 V I I I

[式中、 R^6 は、いずれの発生においても、独立して H または OH であり、

u は、2 または 2 よりも大きい整数である] の化合物との反応を含む方法により合成され得る。

【0046】

方法 E

化学式 (I)

[式中、

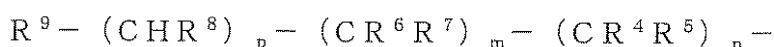
R^1 は、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルであり ;

R^2 は、

式

40

【化 1 5】



(式中、 R^4 、 R^6 、および R^8 は、いずれの発生においても、独立して H、ヒドロキシル基、またはカルボニルを意味する $=O$ であり ;

R^5 、 R^7 、および R^9 は、いずれの発生においても、独立して H であるか、あるいは前記 R^4 基、前記 R^6 基、および前記 R^8 基と結合する関連炭素原子がカルボニル結合に関与する場合には非存在であり ;

m 、 n 、および p は、独立して 0 と 2 の間に含まれる整数であり ;

50

$n =$ は、2 であり；

$m + n + p \geq 4$ である) の基であり；

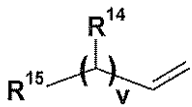
R^3 は NH_2 、 NHR^{10} である；

R^{10} は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシアルキル、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ここで前記アミノ基は 1 または 2 の $C_1 - C_3$ アルキル基で任意に置換され、前記アルキル基は直鎖状または分枝状である； $C_6 - C_{14}$ アリールまたは $C_6 - C_{14}$ アリール ($C_1 - C_6$) アルキル、ここで前記アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状の飽和または不飽和のアルコキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルで一または二置換されるアミノからなる群から選択される、同一であるか異なる 1 以上の置換基により任意に置換される] の化合物は、例えば NMP といった極性溶媒中にヘルマン触媒 (Hermann's catalyst) およびナトリウムアセタートの存在下において、上記で述べたように式 I I の化合物と、

10

化学式 I X

【化 16】



化学式 I X

20

[式中、

R^{14} は、各発生において、独立して H または OH であり；

R^{15} は、H または OH であり；

$v \geq 2$ である] の化合物との反応を含む方法により合成され得る。

【0047】

方法 F

式 (I)

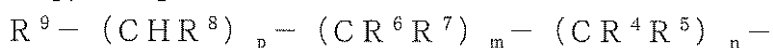
[式中、

R^1 は、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルであり；

R^2 は、式

30

【化 17】



(式中、 R^4 および R^5 は、H であり；

R^6 および R^8 は、いずれの発生においても、独立して H、ヒドロキシル基、またはカルボニルを意味する = O であり；

R^7 および R^9 は、いずれの発生においても、独立して H または非存在であり；

m および p は、独立して 0 と 2 の間に含まれる整数であり；

$n \geq 1$ であり；

$m + n + p \geq 4$ である) の基であり；

40

R^3 は NH_2 、 NHR^{10} である； 式中、

R^{10} は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシアルキル、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ここで前記アミノ基は 1 または 2 の $C_1 - C_3$ アルキル基で任意に置換され、前記アルキル基は直鎖状または分枝状であり； $C_6 - C_{14}$ アリールまたは $C_6 - C_{14}$ アリール ($C_1 - C_6$) アルキル、ここで前記アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状の飽和または不飽和のアルコキシ、 $C_1 - C_6$ の直鎖状または分枝状のアルキルで一または二置換されるアミノからなる群から選択される、同一であるか異なる 1 以上の置換基により任意に置換されている] の化合物は、

例えば THF といった極性溶媒中において

50

上記で述べたように式VIIの化合物と、化学式X

【化18】



[式中、

R^4 および R^5 は、Hであり；

R^{6d} および R^{7d} は、いずれの発生においても、独立してHまたはOHであり、それらの少なくとも1はHであり；あるいは、

R^{6d} および R^{7d} は、それらが結合する炭素原子とともにまとまる場合、2以上のメチル基によって任意に置換される1,3-ジオキサン基を形成し；

10

R^8 は、いずれの発生においても、独立してHまたはヒドロキシル基であり；

R^9 は、Hであり；

m および p は、独立して0と2の間に含まれる整数であり；

$n \geq 1$ であり；

$m + n + p \geq 4$ である]の化合物との反応を含む方法により合成されうる。

【0048】

すべての前記変換においては、有機化学で述べられ、そして当業者によく知られているよく確立された手順（例えば以下を参照：Greene T. W. and P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (有機合成における保護基), J. Wiley & Sons, Inc., 3rd Ed., 1999)に従って、あらゆる阻害的な反応基は保護され得る、そして脱保護される。

20

【0049】

実施例

略語：

AcOEt：酢酸エチル

atm：気圧

bs：ブロード・シングレット

DCM：ジクロロメタン

DMEM：ダルベッコ変法イーグル培地

30

DMSO：ジメチルスルホキシド

EDTA：エチレンジアミン四酢酸

Et₂O：ジエチルエーテル

FBS：ウシ胎仔血清

MeOH：メタノール

MgCl₂：二塩化マグネシウム

MS：質量スペクトル

Na₂SO₄：硫酸ナトリウム

NEt₃：トリエチルアミン

NMP：N-メチルピロリジノン

40

PBS：リン酸緩衝生理食塩水

PCC：ピリジニウムクロクロマト

RPHPLC：逆相高速液体クロマトグラフィー

Rt：保持時間

RT：室温

TfOH：トリフルオロメタンスルホン酸

概論：¹Hスペクトルは、記述の通りにCDCl₃溶液中またはDMSO-d₆溶液中で、Bruker製機器で200MHzで記録された。化学シフト値はppmで表し、結合定数はHzで表す。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(Merck

50

230 ~ 400 mesh) を使用して行った。

【0050】

キラルクロマトグラフィーは、Vis-UV SPD 10A Shimadzu detector と Shimadzu C-R6A chromatopak integrator に接続した、HPLC Shimadzu LC-10AS chromatograph を使用して行った。固定相は、直径 0.46 cm で長さ 25 cm の Chiralpak AD-H column、Daicel Chemical industries (Chiral France) [アミローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)でコーティングされた 5 mm のシリカゲル] から成った。移動相は、n-ヘキサン/2-プロパノール: 9/1 で構成され、流速は 1 ml/分に等しく、289 nm であった。

10

【0051】

実施例 1

4-(6-アミノ-9-メチル-8[1,2,3]トリアゾール-2-イル-9H-プリン-2-イル)ブタン-1-オール(ST4023)

工程 A: 4-(6-クロロ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)3-ブチン-1-オール

NEt₃ (4.9 ml, 34.5 mmol) と 3-ブチン-1-オール (1.1 ml, 25.63 mmol) を、ジオキサン (93 ml) 中に 6-クロロ-2-ヨード-9-メチル-9H-プリン (6.8 g, 23.3 mmol)、CuI (454 mg, 2.23 mmol)、およびビス-トリフェニルホスフィン・パラジウム・ジクロリド (811 mg, 1.15 mmol) を含む溶液に添加した。反応混合物を、RT で 1 時間にわたり攪拌した。溶媒を、減圧下で除去した。水 (50 ml) を、得られた暗色の残留物に添加した。水相を、DCM (3 X 100 ml) で抽出した。複合有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 94/6) により精製して、灰色の沈殿物を得た。

20

収率 77%。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.67 (t, 2H, J = 6.82 Hz)、3.68 (t, 2H, J = 6.82 Hz)、3.86 (s, 3H)、5.01 (bs, 1H)、8.68 (s, 1H)。

30

¹³C NMR (DMSO-d₆) : 23.33、30.63、59.62、80.55、88.11、130.42、144.73、148.86、149.28、152.79

MS (ESI) m/e : 237 ~ 239 (M+H)⁺

【0052】

工程 B: 4-(6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)3-ブチン-1-オール

ジオキサン (4 ml) 中の 4-(6-クロロ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)3-ブチン-1-オール (650 mg, 2.74 mmol) の溶液に、30 重量% のアンモニア水溶液 (8 ml) を添加した。反応混合物を、70 のオートクレーブ内にて一晩にわたり攪拌した。溶液を、アンモニアを除去するために、50 で大気圧下で濃縮した。反応混合物を、2 時間 RT に維持し、そして白色の沈殿物を得た。その固体を、真空下でろ過し、乾燥させた。

40

収率 78%。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.52 (t, 2H, J = 6.82 Hz)、3.58 (dt, 2H, J = 6.82 Hz, J = 5.5 Hz)、3.68 (s, 3H)、4.90 (t, 1H, J = 5.5 Hz)、7.25 (bs, 2H)、8.09 (s, 1H)。

¹³C NMR (DMSO-d₆) : 23.24、29.84、59.95、82.23、83.46、118.51、142.58、146.01、150.38、156.

50

05

MS (ESI) m/e : 218 (M+H)⁺

【0053】

工程C : 4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 1 - オール

エタノール (30 ml) 中の 4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) 3 - ブチン - 1 - オール (1.5 g、6.88 mmol) の溶液に、黒鉛上 10% のパラジウム (1.35 g、重量の 20%) を添加した。混合物を、4 気圧の水素下で 50 のオートクレープ内にて 16 時間にわたり攪拌した。触媒を、セライトの小さなパッドを通してろ過し、そして得られた溶液を、減圧下に濃縮し、さらなる精製なしに以下の反応に使用される残留物を得た。

10

収率 70%。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.49 (m, 2H)、1.70 (m, 2H)、2.55 (t, 2H)、3.39 (m, 2H)、3.67 (s, 3H)、4.34 (bs, 1H)、7.01 (s, 2H)、7.97 (s, 1H)。

¹³C NMR (DMSO-d₆) : 25.54、29.68、32.85、39.04、61.09、117.39、141.33、151.04、156.05、164.93

MS (ESI) m/e : 222.0 (M+H)⁺

【0054】

工程D : 4 - (6 - アミノ - 8 - プロモ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 1 - オール

- 14 で、臭素 (0.4 ml、6.8 mmol) を、ジオキサン (5 ml) とアセテート・バッファー pH 4 (2.5 ml) (100 ml の水に、4 g のナトリウムアセテートを溶かし、氷酢酸で pH 4 に調整して得られる) の混合物に溶解した 4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 1 - オール (250 mg、1.13 mmol) に、滴下状に添加した。反応物を、この温度で 10 分間にわたり攪拌し、次に RT で 15 分間にわたり攪拌した。過剰な臭素を、メタ重亜硫酸ナトリウムで除去し、そして反応物を、Na₂CO₃ 飽和溶液を添加することにより pH 8 にした。水相を、DCM (6 X 10) で抽出した。有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、さらなる精製なしで以下の反応に使用される残留物が得られた。

20

30

【0055】

工程E : 4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 1 - オール (ST4023)

無水 DMF (20 ml) 中に 4 - (6 - アミノ - 8 - プロモ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 1 - オール (1.4 g、4.56 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (5.9 g、18.24 mmol) を添加して、次に、1H - 1, 2, 3 - トリアゾール (1.2 g、1.0 ml、17.2 mmol) を添加した。混合物を、90 で一晩にわたり攪拌した。溶媒を、減圧下で濃縮し、得られた残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH : 93 / 7) により精製した。

40

収率 30%。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.46 (m, 2H)、1.73 (m, 2H)、2.67 (t, 2H, J = 7.5 Hz)、3.38 (m, 2H)、3.76 (s, 3H)、4.38 (bs, 1H)、7.38 (s, 2H)、8.31 (s, 2H)。

¹³C NMR (DMSO-d₆) : 25.43、30.65、32.80、39.15、61.04、114.92、138.06、141.42、151.14、156.17、166.17

MS (ESI) m/e : 289 (M+H)⁺

【0056】

実施例 2

50

4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 2 - オール (S T 3 9 3 2)

工程 A : 4 - (6 - クロロ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) 3 - ブチン - 2 - オール

ジオキサン (9 3 m l) 中に 6 - クロロ - 2 - ヨード - 9 - メチル - 9 H - プリン (6 . 8 g 、 2 3 . 3 m m o l) 、 C u I (4 5 4 m g 、 2 . 2 3 m m o l) 、 およびビス - トリフェニルホスフィン・パラジウム・ジクロリド (8 1 1 m g 、 1 . 1 5 m m o l) を含む溶液に、トリエチルアミン (4 . 9 m l 、 3 4 . 5 m m o l) と 3 - ブチン - 2 - オール (1 . 1 m l 、 2 5 . 6 3 m m o l) を添加した。反応混合物を、R T で 1 時間 にわたり攪拌した。揮発成分を、減圧下で除去した。水 (5 0 m l) を、得られた暗色の残留物に添加した。水相を、D C M (3 X 1 0 0 m l) で抽出した。複合有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。複合有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H : 9 4 / 6) により精製した。

10

収率 7 7 % 。

$^1\text{H NMR}$ (C D C l ₃) : 1 . 6 2 (d 、 3 H 、 J = 6 . 6 7 H z) 、 3 . 9 5 (s 、 3 H) 、 4 . 8 1 (q 、 1 H 、 J = 6 . 6 4) 、 8 . 1 7 (b s 、 1 H) 。

$^{13}\text{C NMR}$ (C D C l ₃) : 2 3 . 5 2 、 2 9 . 7 2 、 5 7 . 3 1 、 8 1 . 4 1 、 8 9 . 9 4 、 1 3 0 . 5 9 、 1 4 4 . 7 5 、 1 4 8 . 2 0 、 1 4 9 . 2 1 、 1 5 2 . 6 5

20

MS (E S I) m / e : 2 3 7 - 2 3 9 (M + H) ⁺

【 0 0 5 7 】

工程 B : 4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) 3 - ブチン - 2 - オール

ジオキサン (3 0 m l) 中に 4 - (6 - クロロ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) 3 - ブチン - 2 - オール (4 . 8 g 、 2 0 . 3 4 m m o l) の溶液に、3 0 重量%のアンモニア水溶液 (6 0 m l) を添加した。反応混合物を、7 0 のオートクレーブ内にて一晩にわたり攪拌した。溶液を、5 0 で大気圧下で濃縮して、次に減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H : 9 7 / 3) により精製した。

30

収率 7 8 % 。

$^1\text{H NMR}$ (D M S O - d ₆) : 1 . 4 2 (d 、 3 H 、 J = 6 . 6 7 H z) 、 3 . 7 5 (s 、 3 H) 、 4 . 6 1 (q 、 1 H) 、 5 . 7 1 (b s 、 1 H) 、 7 . 4 2 (b s 、 2 H) 、 8 . 1 7 (s 、 1 H) 。

$^{13}\text{C NMR}$ (D M S O - d ₆) : 2 4 . 7 5 、 2 9 . 8 9 、 5 6 . 8 3 、 8 3 . 1 4 、 8 7 . 6 3 、 1 3 0 . 0 1 、 1 4 2 . 7 4 、 1 4 5 . 6 5 、 1 5 0 . 2 8 、 1 5 6 . 0 7

MS (E S I) m / e : 2 1 8 (M + H) ⁺

【 0 0 5 8 】

工程 C : 4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) ブタン - 2 - オール

40

エタノール (3 0 m l) とともに 4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル) 3 - ブチン - 2 - オール (1 . 5 g 、 6 . 8 8 m m o l) をオートクレーブ内に置き、黒鉛上 1 0 % のパラジウム (0 . 3 5 0 g 、 重量の 2 0 %) を添加した。混合物を、5 0 で 4 気圧の水素下で一晩にわたり攪拌した。触媒を、セライトを通してろ過して除去し、そして得られた溶液を、減圧下で濃縮し、さらなる精製なしで使用される残留物を得た。

収率 7 0 % 。

$^1\text{H NMR}$ (C D ₃ O D) : 1 . 2 1 (d 、 3 H 、 J = 6 . 3 2 H z) 、 1 . 9 (m 、 2 H) 、 2 . 8 5 (m 、 2 H) 、 3 . 3 5 (b s 、 2 H) 、 3 . 8 4 (s 、 3 H) 、

50

3.89 (m, 1H)、8.00 (s, 1H)。

^{13}C NMR (CD₃OD) : 22.01、28.72、34.97、37.72、66.89、116.59、141.54、150.37、155.56、165.42
MS (ESI) m/e : 222 (M+H)⁺

【0059】

工程D：4-(6-アミノ-8-ブロモ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)ブタン-2-オール

-14で、臭素(2.1ml、41mmol)は、MeOH/THF(20ml、1/1)とアセテート・バッファ-pH=4(10ml)の混合物中に4-(6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)ブタン-2-オール(800mg、3.60mmol)の水溶液に、滴下状に添加した。後者のバッファを、100mlの水に、4gのナトリウムアセテートを溶かし、氷酢酸を添加することによりpH4に調整して得た。反応物を、この温度で10分間にわたり攪拌し、次にRTで15分間にわたり攪拌した。過剰な臭素を、メタ重亜硫酸ナトリウムで除去し、そして反応物を、Na₂CO₃飽和溶液を添加することによりpH8とした。有機相を、減圧下で濃縮し、そして得られたる過剰の固体を、いかなるさらなる精製をせずに使用した。

収率76%。

【0060】

工程E：4-(6-アミノ-9-メチル-8[1,2,3]トリアゾール-2-イル-9H-プリン-2-イル)ブタン-2-オール(ST3932)

無水DMF(20ml)中に4-(6-アミノ-8-ブロモ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)ブタン-2-オール(1.4g、4.56mmol)の溶液に、CsCO₃(5.9g、18.24mmol)と1H-1,2,3-トリアゾール(1.2g、1.0ml、18.24mmol)を添加した。混合物を、90で一晚にわたり攪拌した。溶媒を、減圧下で濃縮し、得られた残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH:93/7)により精製した。

収率27%。

^1H NMR (DMSO-d₆) : 1.09 (d, 3H, J=6.2Hz)、1.78 (m, 2H)、2.72 (m, 2H)、3.66 (m, 1H)、3.77 (s, 3H)、4.45 (bs, 1H)、7.32 (bs, 2H)、8.29 (s, 2H)。

^{13}C NMR (DMSO-d₆) : 24.0、30.6、35.9、38.5、66.2、114.9、138.0、141.4、151.2、156.2、166.4
MS (ESI) m/e : 289 (M+H)⁺

【0061】

実施例3

(S)-4-(6-アミノ-9-メチル-8[1,2,3]トリアゾール-2-イル-9H-プリン-2-イル)ブタン-2-オール(ST5748)

この化合物は、実施例2で述べた手順に従って調製され、工程1では、(S)-(-)-3-ブチン-2-オールを使用し、そのラセミ体は使用しなかった。工程Eでは、粗反応混合物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH:95/5)により精製した。

HPLC: rt: 29mn

【0062】

実施例4

(R)-4-(6-アミノ-9-メチル-8[1,2,3]トリアゾール-2-イル-9H-プリン-2-イル)ブタン-2-オール(ST5749)

この化合物は、実施例2で述べた手順に従って調製され、工程1では、(R)-(-)-3-ブチン-2-オールを使用し、そのラセミ体は使用しなかった。工程Eでは、粗反応混合物を、最初にフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH:95/5)により精製した。

10

20

30

40

50

HPLC: rt: 26 min

【0063】

実施例5

1-(6-アミノ-9-メチル-8[1,2,3]トリアゾール-2-イル-9H-プリン-2-イル)ブタン-1-オール(ST3829)

工程A: 1-(6-クロロ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)ブタン-1-オール

窒素雰囲気下で-78において、無水THF(48ml)中に6-クロロ-2-ヨード-9-メチル-9H-プリン(3.7g、12.6mmol)の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド(8ml、15.12mmol)を添加した。30分後に、ブチルアルデヒド(1.7ml、16.38mmol)を、-78において、滴下状に添加した。反応混合物を、-78で8時間にわたり攪拌し、次に一晩にわたりRTに昇温させた。反応を、NH₄Cl飽和溶液で停止した。水相を、DCMで抽出した(3回)。有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(濃度勾配DCM/MeOH:98/2からDCM/MeOH:96/4)により精製した。

10

収率59%。

¹H NMR(CD₃OD): 0.96(t, 3H, J=7.34), 1.45(m, 2H), 1.86(m, 2H), 3.95(s, 3H), 4.83(t, 1H, J=6.5), 8.47(s, 1H)。

20

¹³C NMR(CD₃OD): 12.85, 18.41, 29.22, 38.90, 73.80, 129.13, 147.46, 149.6, 152.53, 166.27。
MS(ESI+): 241~243(M+H)⁺

【0064】

工程B: 1-(6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)ブタン-1-オール

ジオキサン(10ml)中に1-(6-クロロ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)ブタン-1-オール(1.8g、7.47mmol)の溶液に、30重量%のアンモニア水溶液(20ml)を添加した。反応混合物を、70のオートクレーブ内にて一晩にわたり攪拌した。溶液を、50で大気圧下で濃縮して、次に減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH:95/5)により精製した。

30

収率80%。

¹H NMR(DMSO-d₆): 0.93(t, 3H, J=7.06), 1.40(m, 2H), 1.78(m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.48(m, 1H), 4.84(d, 1H), 7.31(s, 2H), 8.12(s, 1H)。

¹³C NMR(DMSO-d₆): 14.95, 19.37, 30.29, 39.99, 73.86, 118.35, 142.33, 151.18, 156.52, 166.43。

MS(ESI+): 222(M+H)⁺

【0065】

40

工程C: 1-(6-アミノ-8-ブロモ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)ブタン-1-オール

-14で、臭素(3.6ml、70.4mmol)は、MeOH/THF(20ml、1/1)、THF(20ml)、およびアセテート・バッファーpH4(20ml)(100mlの水に、4gのナトリウムアセテートを溶かし、氷酢酸でpH4に調整して得られる)の混合物中に1-(6-アミノ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)ブタン-1-オール(1700mg、7.69mmol)が溶解したものに、滴下状に添加した。反応物を、この温度で15分間にわたり攪拌し、次に、RTで10分間にわたり攪拌した。過剰な臭素を、メタ重亜硫酸ナトリウムで除去し、そして反応物を、Na₂CO₃飽和溶液を添加することによりpH8とした。有機相を、減圧下で濃縮し、そして得られ

50

たる過剰の固体を、さらなる精製なしで以下の反応に使用した。

収率 82%。

【0066】

工程 D: 1-(6-アミノ-9-メチル-8[1,2,3]トリアゾール-2-イル-9H-プリン-2-イル)ブタン-1-オール (ST3829)

無水 DMF (20 ml) 中に 1-(6-アミノ-8-プロモ-9-メチル-9H-プリン-2-イル)ブタン-1-オール (1.4 g, 4.56 mmol) の溶液に、CsCO₃ (5.9 g, 18.24 mmol) を添加し、次に 1H-1,2,3-トリアゾール (1.2 g, 1.0 ml, 18.24 mmol) を添加した。混合物を、90 で一晩にわたり攪拌した。溶媒を、減圧下で濃縮し、得られた残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 93/7) により精製した。

収率 30%。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.92 (t, 3H, J = 7.18), 1.40 (q, 2H, J = 8.2), 1.75 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.50 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 7.58 (bs, 1H), 8.37 (s, 2H)

¹³C NMR (DMSO-d₆) : 14.94, 19.37, 31.34, 39.88, 74.06, 115.90, 138.63, 142.27, 151.42, 156.64, 167.72。

MS (ESI+) : 289 (M+H)⁺

【0067】

実施例 6

1-(6-アミノ-9-メチル-8[1,2,3]トリアゾール-2-イル-9H-プリン-2-イル)-ブタン-1-オン (ST4208)

RT で、MnO₂ (439 mg, 5.04 mmol) を、DCM (4 ml) 中に 1-(6-アミノ-9-メチル-8[1,2,3]トリアゾール-2-イル-9H-プリン-2-イル)ブタン-1-オール (51 mg, 0.2 mmol) の溶液に添加した。生じた不均一な溶液は、一晩にわたり攪拌した。セライト・パッドでろ過した後、溶媒を、減圧の下で除去し、そして目的の生成物を白色の粉として得られた。

収率 40%。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.4 (s, 2H), 7.7 (bs, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 1.66 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)
ESI-MS (m/z) : 287.1 (M+H)⁺

【0068】

実施例 7

4-(6-アミノ-9-メチル-8[1,2,3]トリアゾール-2-イル-9H-プリン-2-イル)-ブタン-2-オン ST4206

0 で、モレキュラーシーブ 4 (100 mg) と PCC (59 mg, 0.273 mmol) は、DCM (1.2 ml) 中に 4-(6-アミノ-9-メチル-8[1,2,3]トリアゾール-2-イル-9H-プリン-2-イル)-ブタン-2-オール (25 mg, 0.086 mmol) の溶液に添加した。混合物を、RT で 1 時間にわたり攪拌し、次に、0 で Et₂O で希釈し、そして 30 分間にわたり攪拌した。生じた懸濁液を、セライト・パッドでろ過した。ろ過水を、真空下で濃縮し、そして残留物を、シリカゲル・カラムクロマトグラフィー (DCM から DCM/MeOH: 95/5) により精製して、白色の粉を得た。

収率 37%。

¹H NMR (CD₃CN) : 8.1 (s, 2H), 5.9 (bs, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.07 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.2 (s, 3H)
ESI-MS (m/z) : 287.1 (M+H)⁺

【0069】

10

20

30

40

50

代わりとしては、4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オンを、上記で述べたようにおよび下記で述べるように、方法 B に関する方法により得られる最終的な中間体から製造できる。

【0070】

調製 1

4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オン (ST4206)

工程 A : ジベンジル - {9 - メチル - 2 - [2 - (2, 5, 5 - トリメチル - [1, 3] ジオキサン - 2 - イル) - エチル] - 9 H - プリン - 6 - イル} - アミン

i) 不活性雰囲気 (Ar) 中で、1, 2 - ジプロモエタン (770 μ l、8.9 mmol) を、THF (75 ml) 中に Mg (3.1 g、127.5 mmol) の懸濁液に添加した。次に、THF (75 ml) 中に 2 - (2 - プロモエチル) - 2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン (8.0 ml、42.5 mmol) と 1, 2 - ジプロモエタン (3.08 ml、36 mmol) の溶液を添加し、そして発熱反応が終了した後、生じた反応混合物を、50 で 1 時間にわたり加熱した。

ii) Fe(acac)₃ (315 mg、0.89 mmol) を、THF (115 ml) と NMP (28.5 ml) 中にジベンジル - (2 - クロロ - 9 - メチル - 9 H - プリン - 6 - イル) - アミン (3.24 g、8.9 mmol) の溶液に添加し、そして生じた反応混合物を、RT で 30 分間にわたり撹拌した。工程 A (i) から得られた、調製したばかりの試薬 140 ml を、反応混合物に添加し、そして 1 時間にわたり撹拌した。溶媒を、減圧下で除去し、そして粗反応混合物を、水中へ注ぎ、AcOEt により抽出した。複合有機相を、塩水で洗浄して、Na₂SO₄ で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去した後、目的の付加物を、褐色の油として量的に得た。

¹H NMR (CDCl₃) : 0.85 (s, 3H)、1.00 (s, 3H)、1.30 (s, 3H)、1.89 ~ 2.00 (m, 2H)、2.85 ~ 2.91 (m, 2H)、3.47 ~ 3.61 (m, 4H)、3.80 (s, 3H)、4.91 (brs, 2H)、5.40 (brs, 2H)、7.2 ~ 7.4 (m, 10H)、7.66 (s, 1H)。

ESI - MS (m/z) : 486 (M + H)⁺

【0071】

工程 B : ジベンジル - {8 - プロモ - 9 - メチル - 2 - [2 - (2, 5, 5 - トリメチル - [1, 3] ジオキサン - 2 - イル) - エチル] - 9 H - プリン - 6 - イル} - アミン

0 で、臭素 (0.89 ml、17.5 mmol) を、20 ml の MeOH / THF (1 / 1) 混合物とアセテート・バッファー pH = 4 (10 ml) 中にジベンジル - {9 - メチル - 2 - [2 - (2, 5, 5 - トリメチル - [1, 3] ジオキサン - 2 - イル) - エチル] - 9 H - プリン - 6 - イル} - アミン (1.7 g、3.50 mmol) の水溶液に、滴下状に添加した。後者のバッファーは、100 ml の水に、4 g のナトリウムアセテートを溶かし、氷酢酸を添加することにより pH 4 に調整して得た。反応物を、RT で 2 時間にわたり撹拌した。過剰な臭素は、メタ重亜硫酸ナトリウムで除去し、そして反応物を、Na₂CO₃ 飽和溶液を添加することにより pH 8 とした。有機溶媒を、減圧下で濃縮し、そして得られたる過剰の固体を、いかなるさらなる精製なしで以下の工程に使用した。

¹H NMR (CDCl₃) : 0.85 (s, 3H)、1.00 (s, 3H)、1.30 (s, 3H)、1.89 ~ 2.00 (m, 2H)、2.82 ~ 2.89 (m, 2H)、3.47 ~ 3.61 (m, 4H)、3.75 (s, 3H)、4.91 (bs, 2H)、5.40 (bs, 2H)、7.20 ~ 7.40 (m, 10H)。

ESI - MS (m/z) : 564 - 566 (M + H)⁺

【0072】

工程 C : ジベンジル - {9 - メチル - 8 - [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - 2 - [2 - (2, 5, 5 - トリメチル - [1, 3] ジオキサン - 2 - イル) - エチル] - 9 H - プリン - 6 - イル} - アミン

無水DMF (20 ml) 中にジベンジル - { 8 - プロモ - 9 - メチル - 2 - [2 - (2 , 5 , 5 - トリメチル - [1 , 3] ジオキサソ - 2 - イル) - エチル] - 9 H - プリン - 6 - イル } - アミン (1 . 9 g , 3 . 5 0 m m o l) の溶液に、 K_2CO_3 (0 . 7 2 g , 5 . 2 m m o l) を添加し、次に 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (3 6 2 m g , 5 . 2 m m o l) を添加した。混合物を、100 で一晩にわたり攪拌した。溶媒を、減圧下で濃縮し、得られた残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H : 9 3 / 7) により精製した。

収率 30 %。

1H NMR (CDCl₃) : 0 . 8 5 (s , 3 H) , 1 . 0 0 (s , 3 H) , 1 . 3 0 (s , 3 H) , 1 . 8 9 ~ 2 . 0 0 (m , 2 H) , 2 . 7 9 ~ 2 . 8 3 (m , 2 H) , 3 . 4 7 ~ 3 . 6 1 (m , 4 H) , 3 . 9 0 (s , 3 H) , 4 . 9 1 (b r s , 2 H) , 5 . 4 0 (b s , 2 H) , 7 . 2 ~ 7 . 4 (m , 1 0 H) , 8 . 0 0 (s , 2 H) .

MS (ESI) m / e : 5 5 3 (M + H) ⁺

【 0 0 7 3 】

工程 D : 4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オン (ST 4 2 0 6)

工程 C から得られた中間体を、標準的な TfOH 条件を使用して脱保護し、このことによりシリカゲルクロマトグラフィーの後に目的の付加物を量的に得ることができた。

1H NMR (CD₃CN) : 8 . 1 0 (s , 2 H) , 5 . 9 0 (b s , 2 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 3 . 0 7 (t , 2 H) , 2 . 9 0 (t , 2 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) .

ESI - MS (m / z) : 2 8 7 (M + H) ⁺

【 0 0 7 4 】

代わりとしては、4 - (6 - アミノ - 9 - メチル - 8 [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オンを、上記で述べたようにおよび下記で述べるように、方法 E に関する方法により得られる最終的な中間体から製造できる。

【 0 0 7 5 】

調製 2

ヘルマン触媒 (8 m g , 0 . 0 0 8 m m o l , 0 . 0 8 e q) , Bu_4NBr (8 m g , 0 . 0 2 5 m m o l , 0 . 2 5 e q) , NaOAc (9 m g , 0 . 1 1 m m o l , 1 . 1 e q) , および 3 - ブテン - 2 - オール (1 3 μ l , 0 . 1 5 m m o l , 1 . 5 e q) を、NMP (1 ml) 中に (2 - クロロ - 9 - メチル - 8 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ビス - (4 - メトキシ - ベンジル) - アミン (4 9 m g , 0 . 1 0 m m o l) の溶液に添加した。生じた反応混合物を、100 で 1 6 時間にわたり加熱し、そしてさらなるヘルマン触媒、 Bu_4NBr および NaOAc は同一の割合で、さらなる 3 eq の 3 - ブテン - 2 - オールとともに添加した。RT まで冷却する前に、140 で 2 2 時間にわたり攪拌を続けた。生じた粗懸濁液を、AcOEt で希釈して、そして固体を濾去した。有機相を、 H_2O で洗浄して、次に Na_2SO_4 で乾燥させた。真空下で溶媒を除去し、分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、目的の 4 - { 6 - [ビス - (4 - メトキシ - ベンジル) - アミノ] - 9 - メチル - 8 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - 9 H - プリン - 2 - イル } - ブタン - 2 - オンの白色固体を得ることができた。

収率 42 %。

1H NMR (CDCl₃) : 2 . 1 2 (s , 3 H) , 2 . 9 4 (t , 2 H) , 3 . 1 6 (t , 2 H) , 3 . 7 8 (s , 6 H) , 3 . 9 4 (s , 3 H) , 4 . 8 5 (b s , 2 H) , 5 . 3 9 (b s , 2 H) , 6 . 8 2 (d , 4 H) , 7 . 1 8 (d , 4 H) , 7 . 9 4 (s , 2 H) .

【 0 0 7 6 】

生物学

本発明の化合物は、 A_2a 受容体を阻害するその能力に関して、競合結合アッセイにお

10

20

30

40

50

いて検証された。

【0077】

実施例 8

A_{2a} 受容体阻害

方法

HEK293細胞培養と膜調製

安定してヒト・アデノシンA_{2a}受容体遺伝子を発現するHEK293細胞(PerkinElmer、ボストン、マサチューセッツ州、USA、cat. RBHA2AC)を、ファルコン・フラスコ内でDMEM(Cambrex、ベルビエ、ベルギー)中において、10%FBS(Cambrex)、1mmol/lのビルビン酸ナトリウム(Sigma-Aldrich、セントルイス、ミズーリ州、USA)、0.4mg/mlのG418(Sigma-Aldrich)を添加し、37℃で5%CO₂雰囲気中で培養した。放射性リガンド結合実験に関して、細胞を、80%コンフルーエンスで、2mmol/lのEDTAを含む5mmol/lのTris-HCl(Sigma-Aldrich)、pH 7.4内に採取して、数を計測し、PBS(Cambrex)で洗浄して、50mmol/lのTris-HCl、pH 7.4、10mmol/l、MgCl₂(Sigma-Aldrich)を含む培養用バッファーA中に再懸濁し、Ultra Turrax T25を使用してホモジナイズした。その膜を、遠心分離にかけて、再度ホモジナイズし、最終的なペレットを、使用するまで-80℃で保存した。競合結合アッセイの前に、ペレットを、好ましいタンパク質濃度でバッファーA中に再懸濁し、そして膜懸濁液を、内在性アデノシンを除去するために、37℃で30分間にわたり、2U/mlのアデノシンデアミナーゼ(ADA、Sigma-Aldrich)とともに培養した。

10

20

30

40

50

【0078】

タンパク質濃度と競合結合アッセイ

膜懸濁液のタンパク質濃度は、標準としてウシ・アルブミンを用いるBradford法(Pierce、ロックフォード、イリノイ州、USA)を使用して定量された。競合結合実験は、96ウェル・フィルター・プレート(MultiScreen system、cat. MAFBN0B10、Millipore、ビルリカ、マサチューセッツ州、USA)において、様々な濃度(範囲は10⁻⁵から10⁻¹¹ mol/l)の検証化合物および参照化合物の存在下で、単一濃度のA_{2a}アンタゴニスト[³H]ZM241385(Biotrend、ケルン、ドイツ)(2nmol/l)とともに、膜(サンプル中5~10μgのタンパク質)を培養することにより行い、培養は4℃で1時間にわたり、好適なバッファー(50mmol/lのTris-HCl、pH 7.4、10mmol/lのMgCl₂)で200μl/ウェルの全量であった。非特異的な結合は、10μmol/lのタグ無し(cold)ZM241385(Tocris、エリスヴィル、ミズーリ州、USA)の存在下で定量された。培養終了後、結合放射性リガンドと遊離放射性リガンドを、Milliporeろ過装置(MultiScreen HTS vacuum manifold)を使用して、96ウェル・フィルター・プレートをろ過して分離した。次に、フィルター・プレートを、氷冷のバッファー(50mmol/lのTris-HCl、pH 7.4)で数回洗浄し、そしてフィルターに結合している放射線を、30μl/ウェルのOptiPhase SuperMix scintillation cocktail(PerkinElmer)添加後にMicroBeta counter(PerkinElmer)を使用して測定した。4つの実験は、JANUS^R automated workstation(Perkin Elmer)により、三連で行った。

【0079】

データは、GraphPad PRISM市販ソフトを使用して非線形回帰分析法により分析され、IC₅₀として表され、これは、[³H]ZM241385結合の50%を阻害する化合物の濃度と定義された。阻害結合定数(K_i)値は、Cheng and Prusoffの式 $K_i = IC_{50} / (1 + [C] / K_d)$ に従いIC₅₀値から計算さ

れ、そこで [C] は、放射性リガンド濃度であり、K d は、その解離定数である。

【 0 0 8 0 】

結果

すべての検証化合物は、A_{2A} 受容体結合アッセイにおいて高い活性があることを証明した(表1)。

【表1】

実施例	A _{2A} K _i nM
1	53
2	8
3	19
4	8
5	22
6	19
7	12

10

【 0 0 8 1 】

実施例 9

A₁ 受容体の阻害

20

方法

競合結合実験を、96ウェル・フィルター・プレート(MultiScreen system, cat # MAFBN0B10, Millipore、ビルリカ、マサチューセッツ州、USA)において、様々な濃度(範囲は10⁻⁵から10⁻¹⁰ M)のタグ無しのDPCPX、ST4206、およびST4208の存在下で、単一濃度の[3H]DPCPX(1.7 nmol/l)(Perkin Elmer)とともに、ヒト・アデノシンA₁受容体(cat. ES-010-M400UA, Perkin Elmer、ボストン、マサチューセッツ州、USA)を安定して導入されたCHO-K1細胞からの膜を培養することにより行い、培養は25℃で60分間にわたり、25mmol/lのHepes、5mmol/lのMgCl₂、1mmol/lのCaCl₂、100mmol/lのNaCl、pH7.4(すべてSigma-Aldrich)により200μl/ウェルの全量であった。非特異的な結合を、250μmol/lのタグ無しDPCPX(8-シクロペンチル-1,3-ジプロピルキサンチン、Sigma-Aldrich)の存在下で定量した。培養終了後、結合放射性リガンドと遊離放射性リガンドは、Milliporeろ過装置(MultiScreen HTS vacuum manifold)を使用して、96ウェル・フィルター・プレートをろ過することにより分離した。フィルター・プレートを、氷冷のパッファー(50mmol/lのTris-HCl、pH 7.4)で数回洗浄し、そしてフィルターに結合している放射線を、30μl/ウェルのOptiPhase SuperMix scintillation cocktail(Perkin Elmer)添加後にMicroBeta counter(Perkin Elmer)を使用して測定した。

30

40

【 0 0 8 2 】

データを、GraphPad PRISM市販ソフトを使用して非線形回帰分析法により分析した。データを、対照値の半分の最大阻害を生じさせる検証化合物濃度(IC₅₀)として表す。阻害結合定数(K_i)値は、Cheng and Prusoffの式 $K_i = IC_{50} / (1 + [C] / K_d)$ に従い、IC₅₀値から計算される、ここで[C]は、放射性リガンド濃度であり、K_dは、その解離定数である。

【 0 0 8 3 】

結果

検証化合物は、表2で報告するK_i値で、A₁アデノシン受容体と結合した。

50

【表 2】

実施例	A ₁ K _i nM
1	51
2	27
5	120
6	216
7	197

10

【0084】

cAMP 阻害

本発明の化合物を、A_{2A} アゴニスト 5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン (NECA) によって誘発される cAMP 蓄積を阻害するその能力を評価するために検証した。

【0085】

方法

cAMP の定量を、メーカーの使用説明書に従い、酵素免疫測定装置 (cat. RPN2255, Amersham Biosciences) を使用して行った。安定してヒト・アデノシン A_{2A} 受容体遺伝子を発現する HEK293 細胞 (PerkinElmer、ボストン、マサチューセッツ州、USA、cat. RBHA2AC) を、ファルコン・フラスコ内で DMEM (Cambrex、ベルビエ、ベルギー) 中において、10% FBS (Cambrex)、1 mmol/l のピルビン酸ナトリウム (Sigma-Aldrich、セントルイス、ミズーリ州、USA)、および 0.4 mg/ml の G418 (Sigma-Aldrich) を添加し、37℃、5% CO₂ 雰囲気下で培養した。細胞を、検証化合物へ曝露する 48 時間前に、10³ 細胞/ウェルの濃度で、96 ウェル・プレートに固定した。化合物により細胞を刺激する前に、細胞を、0.5 mmol/l のホスホジエステラーゼ阻害剤 Ro 20-1724 (Sigma-Aldrich) と 2 U/ml のアデノシンデアミナーゼ (ADA, Sigma-Aldrich) により、37℃ で 10 分間にわたり処理した。次に、その溶媒を、スカラー (scalar) 濃度 (10⁻¹⁰ ~ 10⁻⁴ mol/l) の検証化合物を含む 37℃ の新しい溶媒と交換し、そして 10 分後に、100 nmol/l の NECA を添加した。20 分後に、cAMP を抽出して、定量した。

20

30

【0086】

データを、GraphPad PRISM 市販ソフトを使用して非線形回帰分析法により分析した。対照値の半分の最大阻害を生じさせる検証化合物濃度 (GraphPad Prism ソフトにより計算される IC₅₀) を報告する (4 つの独立した実験の平均値 ± SEM)。

【0087】

結果

すべての化合物は、アゴニストによって誘発された cAMP 蓄積を阻害することに有効であり (表 3)、予想通り A_{2A} 受容体アンタゴニストとしての挙動を示した。

40

いてうまく誘発されたことを確認することのみに使用されたためである。

【0093】

結果

ST3932とST4206の両者は、ハロペリドールによって誘発されたカタレプシーに、用量依存的に有意に拮抗した(図1および図2)。

【0094】

実施例13

L-DOPA抗パーキンソン病活性の増強

抱水クロラル(400mg/kg)麻酔下のラット(Sprague Dawley)は、Kopf定位固定装置に置かれた。6-OHDAを、ステンレス製カニューレによって、Pellegriノアトラスに従って座標A=-2.2、L=+1.5、およびV=-7.8で、左の内側前脳束に注射した。偽投与(sham)ラットを含むすべてのラットは、ノルアドレナリン作用性ニューロンの損傷を防止するために、麻酔の10分前に、デシプラミン(10mg/kg)を投与された。

10

【0095】

6-OHDA注射の2週間後に、すべての動物を、30mg/kgのベンセラジドの腹腔内投与とその30分後に行った50mg/kgのL-DOPAの腹腔内投与への反応における反対側回転能力について試験した。3時間の試験時間内に少なくとも200の反対側回転を示さなかったラットを、研究から除外した。この試験の1週間後に、選ばれた動物は、3つの研究に供されるためにランダム化を受けた。各研究は、動物8匹の7群を含んだ。

20

【0096】

検証化合物(ST3829、ST3932、およびST4206)を、3つの異なる剤形(すなわち、10、20、および40mg/kg)を得るために、滅菌水中に10%の蔗糖および0.3%のTween 80を含む溶液に溶解した。

【表4】

群1	検証化合物10mg/kg
群2	検証化合物20mg/kg
群3	検証化合物40mg/kg
群4	6mgベンセラジド+3mgL-DOPA
群5	検証化合物10mg/kgおよび6mgベンセラジド+3mgL-DOPA
群6	検証化合物20mg/kgおよび6mgベンセラジド+3mgL-DOPA
群7	検証化合物40mg/kgおよび6mgベンセラジド+3mgL-DOPA

30

【0097】

群5、群6、および群7では、ベンセラジドは最初に投与され、次に、25分後に検証化合物が投与され、最後に、5分後にL-DOPAが投与された。

40

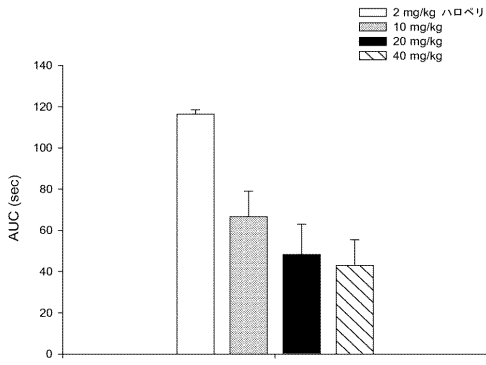
【0098】

結果

パーキンソン病の6-OHDAラット・モデルにおいて、アデノシンA_{2A}受容体アンタゴニストは、L-DOPAによって誘発された回転挙動を増加させ、抗パーキンソン病効果を示した。本研究において、L-DOPAの閾値容量とともにラットに投与されたST3932およびST4206は、L-DOPAによって誘発された反対側回転挙動を増加させ、顕著な抗パーキンソン病活性を示した。

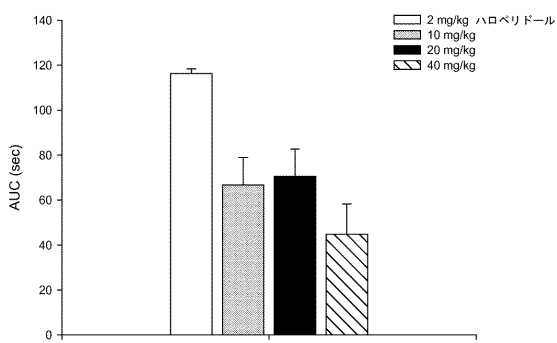
【 図 1 】

Figure 1: マウスでのハロペリドール誘発性カタレプシーに拮抗するST3932の有効性



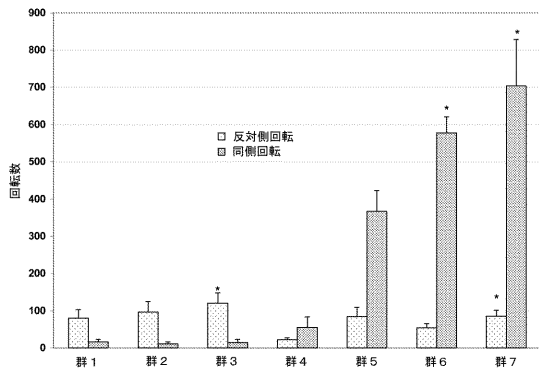
【 図 2 】

Figure 2: マウスでのハロペリドール誘発性カタレプシーに拮抗するST4206の有効性



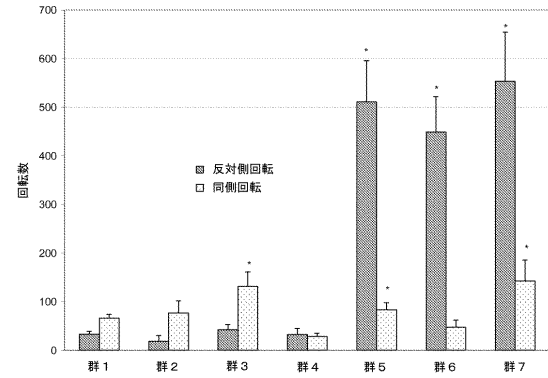
【 図 5 】

Figure 5: 抗パーキンソン症動物モデルにおけるST4206の有効性



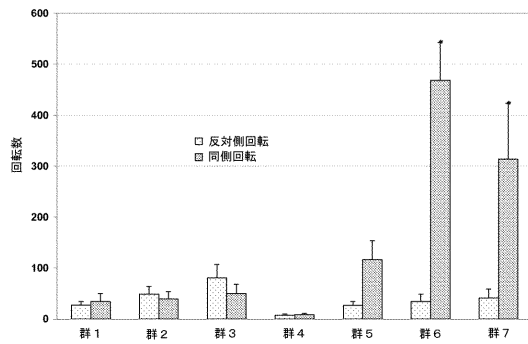
【 図 3 】

Figure 3: 抗パーキンソン症動物モデルにおけるST3829の有効性



【 図 4 】

Figure 4: 抗パーキンソン症動物モデルにおけるST3932の有効性



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/053554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D473/34	A61K31/52	A61P25/00
ADD.		A61P25/16
		A61P25/28
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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/011864 A (SIGMA TAU IND FARMACEUTI [IT]; TARZIA GIORGIO [IT]; PIERSANTI GIOVANNI) 13 February 2003 (2003-02-13) cited in the application the whole document	1-15
X	EP 1 054 012 A1 (EISAI CO LTD [JP]) 22 November 2000 (2000-11-22) cited in the application 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		Date of mailing of the international search report
26 May 2010		14/06/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/053554

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MINETTI PATRIZIA ET AL: "2-n-Butyl-9-methyl-8-[1,2,3]triazol-2-yl- 9H-purin-6-ylamine and Analogues as A2A Adenosine Receptor Antagonists. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US LNKD- DOI:10.1021/JM058018D, vol. 48, no. 22, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 6887-6896, XP002443496 ISSN: 0022-2623 the whole document</p>	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/053554

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03011864	A	13-02-2003	AT 325796 T	15-06-2006
			AU 2002326146 B2	01-05-2008
			BR 0211550 A	13-07-2004
			CA 2451279 A1	13-02-2003
			CN 1525974 A	01-09-2004
			DE 60211343 T2	10-05-2007
			DK 1412354 T3	18-09-2006
			EP 1412354 A1	28-04-2004
			ES 2263810 T3	16-12-2006
			HK 1068334 A1	09-03-2007
			HU 0401987 A2	28-01-2005
			IT RM20010465 A1	31-01-2003
			JP 4366186 B2	18-11-2009
			JP 2005500355 T	06-01-2005
			MX PA04000886 A	03-06-2004
			PT 1412354 E	29-09-2006
			US 2004204428 A1	14-10-2004
			US 2007249638 A1	25-10-2007
EP 1054012	A1	22-11-2000	AT 242775 T	15-06-2003
			AU 1688599 A	26-07-1999
			CA 2315736 A1	15-07-1999
			DE 69815554 D1	17-07-2003
			DE 69815554 T2	06-05-2004
			WO 9935147 A1	15-07-1999
			US 6579868 B1	17-06-2003

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 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
	A 6 1 P 25/28	

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

(74) 代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74) 代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(74) 代理人 100146259

弁理士 橋本 諭志

(72) 発明者 ワルテル・カプリ

イタリア、イ - 2 0 0 8 9 ロッツァーノ(ミラノ)、ヴィア・ピサカーネ 5 番

(72) 発明者 パトリツィア・ミネッティ

イタリア、イ - 0 0 1 4 3 ローマ、ヴィア・ジョルジオ・ヴィゴーロ 4 0 - 4 2 番

(72) 発明者 ジョヴァンニ・ピエルサンティ

イタリア、イ - 6 1 0 2 9 ウルビーノ(ペーザロ・エ・ウルビーノ)、ヴィア・サンタ・マルゲリータ 1 3 番

(72) 発明者 ジョルジオ・タルツィア

イタリア、イ - 6 1 0 2 0 ペトリアーノ(ペーザロ・エ・ウルビーノ)、ヴィア・ジョバンニ・ヴェンティレジモ 1 7 番

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15

ZA16 ZA22 ZC42