

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4146721号
(P4146721)

(45) 発行日 平成20年9月10日(2008.9.10)

(24) 登録日 平成20年6月27日(2008.6.27)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 471/04	(2006.01) C07D 471/04 117Z
A61K 31/519	(2006.01) A61K 31/519
A61P 1/04	(2006.01) A61P 1/04
A61P 1/16	(2006.01) A61P 1/16
A61P 3/10	(2006.01) A61P 3/10

請求項の数 18 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-523894 (P2002-523894)
(86) (22) 出願日	平成13年8月22日 (2001.8.22)
(65) 公表番号	特表2004-507540 (P2004-507540A)
(43) 公表日	平成16年3月11日 (2004.3.11)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2001/009688
(87) 國際公開番号	W02002/018379
(87) 國際公開日	平成14年3月7日 (2002.3.7)
審査請求日	平成15年4月21日 (2003.4.21)
(31) 優先権主張番号	60/229,577
(32) 優先日	平成12年8月31日 (2000.8.31)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	591003013 エフ・ホフマン-ラ・ロシュ・アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ124
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(72) 発明者	アルゼノ、ウンベルト・バルトローム アメリカ合衆国、カリフォルニア 950 14、クパチーノ、リンディー・レーン 21902

最終頁に続く

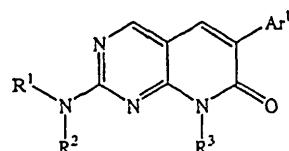
(54) 【発明の名称】 7-オキソ-2-ピリドビリミジン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式:

【化 1】



10

[式中]

R¹は、水素又はアルキルであり；

R²は、-C(R)(R)-R^a（ここで、R 及び R^aは、水素、ヒドロキシアルキル又はアルキルであるが、ただし少なくとも一方は、アルキル又はヒドロキシアルキルであり、そして R^aは、ヒドロキシアルキルである）（ここで、R^a中に存在するヒドロキシ基のそれぞれは、独立に、エステル、カルバマート、カルボナート、又はスルホナート誘導体の形態であることができる）であり；

R³は、水素、アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン-C(O)-R（ここで、Rは、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミ

20

ノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)又はアシルであり;そして
Ar¹は、アリールであり;

ここで、アリールは、1個以上の置換基で独立に場合により置換されている、一価の単環式又は二環式芳香族炭化水素基であり;

アシルは、-C(O)R'基[ここで、R'は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル又はフェニルアルキルである]であり;

ヘテロアルキルは、ヘテロアルキル基の結合の点が、炭素原子を介するという条件で、1個、2個又は3個の水素原子が、-OR^a、-NR^bR^c、及び-S(O)_nR^d(ここで、nは、0~2の整数である)[式中、R^aは、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり;R^b及びR^cは、相互に独立に、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであるか、あるいはR^b及びR^cは、一緒にシクロアルキル又はアリールシクロアルキルを形成し;そしてnが、0であるとき、R^dは、水素、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、そしてnが、1又は2であるとき、R^dは、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノである]よりなる群から独立に選択される置換基で置換されているアルキル基であり;

シクロアルキルは、3~7個の環炭素の飽和一価環状炭化水素基であり;

アルキルは、1~6個の炭素原子の直鎖飽和一価炭化水素基又は3~6個の炭素原子の分岐鎖飽和一価炭化水素基である]で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項2】

Ar¹が、場合により置換されているフェニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Ar¹が、1個又は2個のハロ、アルキル又はメトキシ基で独立に置換されたフェニル基である、請求項2記載の化合物。

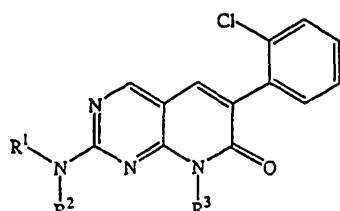
【請求項4】

Ar¹が、2-クロロフェニル、2-メチルフェニル又は2-メトキシフェニルである、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

下記式:

【化2】



で示される、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R¹が、水素又はメチルである、請求項2~5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

R²が、(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシ)エチル又は(1,2-ジメチル-2-ヒドロキシ)プロピルである(ここで、R²中に存在するヒドロキシ基のそれぞれは、独立に、エステル、カルバマート、カルボナート、又はスルホナート誘導体の形態であることができる)、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

式:

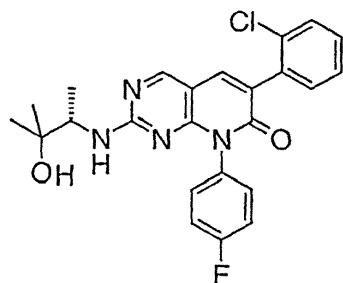
10

20

30

40

【化 5 8】



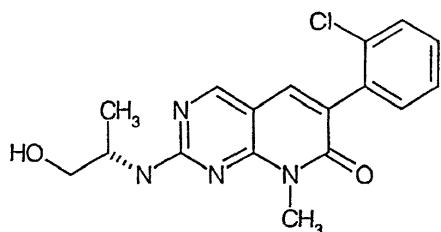
で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

10

【請求項 9】

式 :

【化 5 9】



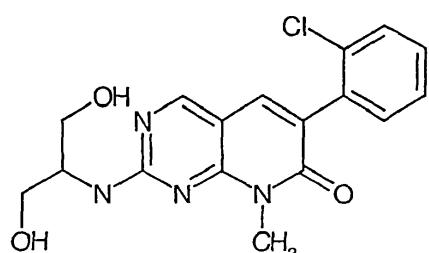
20

で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 10】

式 :

【化 6 0】



30

で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

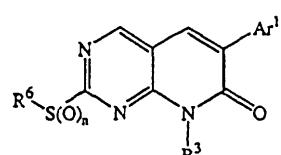
【請求項 11】

薬学的に許容しうる賦形剤及び請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 記載の化合物の製造方法であって、式 (Ig) :

【化 3】

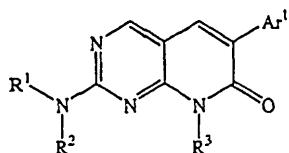


Ig

40

で示される化合物を、式 : $R^1 R^2 N H$ のアミンと、式 (I) :

【化4】



[上記式(Ig)及び式(I)中、

R¹、R²、R³及びAr¹は、請求項1と同義であり；

nは、0～2の整数であり；そして

R⁶は、アルキル基である]で示される化合物を生成させるのに充分な条件下で接触させる工程を特徴とする方法。

【請求項13】

nが、1である、請求項12記載の方法。

【請求項14】

nが、2である、請求項12記載の方法。

【請求項15】

請求項12～14のいずれか1項記載の方法により製造される、化合物。

【請求項16】

治療活性物質としての、請求項1～10のいずれか1項記載の化合物。

【請求項17】

過剰なp38キナーゼ活性により引き起こされる障害の予防又は治療用医薬の製造のための、請求項1～10のいずれか1項記載の1つ以上の化合物の使用。

【請求項18】

過剰なp38キナーゼ活性により引き起こされる障害の処置のための請求項11記載の医薬組成物であって、該障害が、関節炎、クローン病、アルツハイマー病、過敏性腸症候群、成人呼吸窮迫症候群又は慢性閉塞性肺疾患である医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、7-オキソ-ピリドピリミジン類に関する。詳細には、本発明は、2,6-二置換7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン類、これらの製造方法、これらを含む製剤、及びこれらの使用方法を提供する。

【0002】

マイトジエン活性化プロテイン(MAP)キナーゼは、その基質を二重リン酸化(dual phosphorylation)によって活性化する、プロリン特異的セリン/トレオニンキナーゼの一員である。このキナーゼは、栄養及び浸透圧ストレス、UV光、増殖因子、エンドトキシン及び炎症性サイトカインを含む、種々のシグナルによって活性化される。MAPキナーゼの1つの群は、種々のアイソホーム(例えば、p38、p39、p38及びp38)を含むp38キナーゼ群である。p38キナーゼは、転写因子、更には他のキナーゼのリン酸化及び活性化を担当し、そして物理及び化学ストレス、前炎症性サイトカイン並びに細菌のリポ多糖によって活性化される。

【0003】

更に重要なことに、p38リン酸化の生成物は、TNF及びIL-1を含む炎症性サイトカイン、並びにシクロオキシゲナーゼ-2の産生に介在することが証明されている。これらのサイトカインのそれぞれは、多くの病状及び症状に関係している。例えば、TNF- α は、活性化単球及びマクロファージにより主として產生されるサイトカインである。これの過剰又は無秩序な产生は、慢性関節リウマチの病理発生の原因的役割を演じるものとして関わっている。更に最近、TNF产生の阻害が、炎症、炎症性腸疾患、多発性硬化症及び喘息の処置において広範な応用を持つことが証明されている。

【0004】

10

20

30

40

50

TNFはまた、HIV、インフルエンザウイルス、及びヘルペスウイルス（特に、1型単純ヘルペスウイルス（HSV-1）、2型単純ヘルペスウイルス（HSV-2）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘-帯状疱疹ウイルス（VZV）、エプスタイン-バーウイルス、ヒトヘルペスウイルス-6（HHV-6）、ヒトヘルペスウイルス-7（HHV-7）、ヒトヘルペスウイルス-8（HHV-8）、仮性狂犬病及び鼻氣管炎ウイルスを含む）のようなウイルス感染症にも関係している。

【0005】

同様に、IL-1は、活性化単球及びマクロファージにより産生され、そして慢性関節リウマチ、発熱及び骨吸収の減少を含む、多くの病理生理学的応答においてある役割を演じている。

10

【0006】

更に、p38の関与は、脳卒中、アルツハイマー病、変形性関節症、肺損傷、敗血症ショック、脈管形成、皮膚炎、乾癬及びアトピー性皮膚炎に関係している（例えば、J. Exp. Opin. Ther. Patents, (2000) 10(1)を参照のこと）。

【0007】

ある種のピリド[2,3-d]ピリミジン類は、WO 96/34867において、タンパク質チロシンキナーゼ介在性細胞増殖のインヒビターとして開示されている。

【0008】

p38キナーゼの阻害による、これらのサイトカインの阻害は、これらの病状の多くを制御、縮小及び軽減するのに有用である。

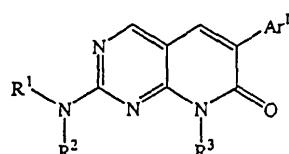
20

【0009】

本発明の1つの側面は、式(I)：

【0010】

【化11】



I

30

【0011】

により表される化合物、そのプロドラッグ又は薬学的に許容しうる塩を提供するが、ここで式中、

R¹は、水素又はアルキルであり；

R²は、-CR(R)-R^a（ここで、R及びR^aは、水素、ヒドロキシアルキル又はアルキルであるが、ただし少なくとも一方は、アルキル又はヒドロキシアルキルであり、そしてR^aは、ヒドロキシアルキルである）、R^x-S(O)₂-R^y（ここで、R^xは、アルキルであり、そしてR^yは、アルケニルである）、アルコキシ置換アルキル、ヘテロシクリルアルキル又はC₄-C₅シクロアルキルである（ここで、R²中に存在するヒドロキシ基のそれぞれは、独立に、エステル、カルバマート、カルボナート、又はスルホナート誘導体の形態であることができる）か；あるいは

40

R¹及びR²は、これらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルを形成し；

R³は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキレン-C(O)-R（ここで、Rは、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）又はアシリルであり；そして

Ar¹は、アリールである。

【0012】

式(I)の化合物及びその前述の塩は、プロテインキナーゼのインヒビターであり、そしてp38に対してインビボで有効な活性を示す。したがって、本化合物は、TNF及びI

50

L-1のような前炎症性サイトカインが介在する疾患の処置に使用することができる。

【0013】

即ち、本発明の別の側面は、治療上有効量の式(I)の化合物をp38介在性疾患又は症状の処置を必要とする患者に投与する、p38介在性疾患又は症状の処置方法を提供する。

【0014】

本発明の更に別の側面は、上述の化合物の製造方法を提供する。

【0015】

本発明のまた更に別の側面は、p38介在性疾患及び症状の処置に有用な医薬の製造方法を提供する。

10

【0016】

他に記載がなければ、明細書及び請求の範囲において使用される以下の用語は、下記の意味を有する：

【0017】

「アシル」は、-C(O)R基[ここで、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル又はフェニルアルキルである(ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びフェニルアルキルは、本明細書で定義される)]を意味する。代表例は、特に限定されないが、ホルミル、アセチル、シクロヘキシリカルボニル、シクロヘキシリルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどを含む。

20

【0018】

「アシルアミノ」は、-NR-C(O)R基[ここで、Rは、水素又はアルキルであり、そしてRは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル又はフェニルアルキルである(ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びフェニルアルキルは、本明細書で定義される)]を意味する。代表例は、特に限定されないが、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシリカルボニルアミノ、シクロヘキシリルメチルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルカルボニルアミノなどを含む。

【0019】

「アルコキシ」は、-OR基[ここで、Rは、本明細書で定義されるアルキルである]、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどを意味する。

30

【0020】

「アルキル」は、1~6個の炭素原子の直鎖飽和一価炭化水素基又は3~6個の炭素原子の分岐鎖飽和一価炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、ペンチルなどを意味する。

【0021】

「アルキレン」は、1~6個の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素基又は3~6個の炭素原子の分岐鎖飽和二価炭化水素基、例えば、メチレン、エチレン、2,2-ジメチルエチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなどを意味する。

【0022】

「アルキルチオ」は、-SR基[ここで、Rは、上記と同義のアルキルである]、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどを意味する。

40

【0023】

「アリール」は、好ましくはアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ及びアシルよりなる群から選択される、1個以上の置換基、好ましくは1個、2個又は3個の置換基で独立に場合により置換されている、一価の単環式又は二環式芳香族炭化水素基を意味する。更に具体的には、アリールという用語は、特に限定されないが、フェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、及びこれらの誘導体、又はフルオロフェニル、あるいは

50

は更に特定して、クロロフェニル又はフルオロフェニルを含む。

【0024】

「シクロアルキル」とは、3～7個、好ましくは3～5個の環炭素の飽和一価環状炭化水素基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシリル、4-メチルシクロヘキシリルなど、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル又はシクロヘキシリルを意味する。

【0025】

「ジアルキルアミノ」は、-NRR^a基[ここで、R^a及びR^bは、独立に、本明細書で定義される、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキル基を表す]を意味する。代表例は、特に限定されないが、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ(1-メチルエチル)アミノ、(シクロヘキシリル)(メチル)アミノ、(シクロヘキシリル)(エチル)アミノ、(シクロヘキシリル)(プロピル)アミノ、(シクロヘキシリルメチル)(メチル)アミノ、(シクロヘキシリルメチル)(エチル)アミノなどを含む。

10

【0026】

「R²中に存在するヒドロキシ基のそれぞれは、独立に、エステル、カルバマート、カルボナート、又はスルホナート誘導体の形態であることができる」という用語は、R²中に存在するヒドロキシ基(-OH)が、独立に、それぞれR^a-C(=O)-O-、R^aR^bN-C(=O)-O-、R^a-O-C(=O)-O-又はR^a-SO₂-O-として誘導体化されていてもよいことを意味する[ここで、R^a及びR^bは、独立に、本明細書で定義される、水素、アルキル、アリール又はアラルキルである]。

20

【0027】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨード、好ましくはフルオロ及びクロロを意味する。

【0028】

「ハロアルキル」は、1個以上の同一又は異なるハロ原子で置換されているアルキル、例えば、-CH₂Cl、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃などを意味する。

【0029】

「ヘテロアルキル」は、1個、2個又は3個の水素原子が、ヘテロアルキル基の結合の点が、炭素原子を介するという条件で、-OR^a、-NR^bR^c、及び-S(O)_nR^d(ここで、nは、0～2の整数である)[式中、R^aは、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；R^b及びR^cは、相互に独立に、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであるか、あるいはR^b及びR^cは、一緒にシクロアルキル又はアリールシクロアルキルを形成し；そしてnが、0であるとき、R^dは、水素、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、そしてnが、1又は2であるとき、R^dは、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノである]よりなる群から独立に選択される置換基で置換されている、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。代表例は、特に限定されないが、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシメチルエチル、3-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-メチルスルホニルエチル、アミノスルホニルメチル、アミノスルホニルエチル、アミノスルホニルプロピル、メチルアミノスルホニルメチル、メチルアミノスルホニルエチル、メチルアミノスルホニルプロピルなどを含む。

30

【0030】

「ヘテロシクリル」は、1個又は2個の環原子が、N、O、又はS(O)_n(ここで、nは、0～2の整数である)から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、3～8個の環原子の飽和又は不飽和の非芳香族環状基を意味する。更に具体的には「ヘテロシクリル」は、1個又は2個の環原子、好ましくは1個の環原子がN原子であり、残りの環原子がC原子である、5～6個、好ましくは6個の環原子の飽和非芳香族環状基を意

40

50

味する。このヘテロシクリル環は、場合により、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、シアノアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキル、 $- (X)_n - C(O)R$ （ここで、Xは、O又はNRであり、nは、0又は1であり、Rは、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ（nが0であるとき）、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は場合により置換されているフェニルであり、そしてRは、H又はアルキルである）、 $- \text{アルキレン} - C(O)R$ （ここで、Rは、OR又はNR Rであり、そしてRは、水素、アルキル又はハロアルキルであり、そしてR及びRは、独立に、水素又はアルキルである）、 $- \text{アルキレン} - S(O)_n - R^a$ （ここで、nは、0、1又は2、好ましくは0であり、そしてR^aは、アルキルである）又は $- S(O)_n R$ （ここで、nは、0～2の整数であって、nが、0であるとき、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、そしてnが、1又は2であるとき、Rは、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）から選択される、1個、2個、又は3個の置換基で独立に置換されていてもよい。更に具体的には、ヘテロシクリルという用語は、特に限定されないが、テトラヒドロピラニル、ペリジノ、N-メチルペリジン-3-イル、ペラジノ、N-メチルピロリジン-3-イル、3-ピロリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド、ピロリニル、イミダゾリニル、N-メタンスルホニル-ペリジン-4-イル、及びこれらの誘導体、好ましくはペリジニルを含む。好ましくは「ヘテロシクリル」は、ヘテロ原子上で、アルキル、好ましくは置換アルキル（ここで、この置換基は、アミノ、カルボニル、例えば、モノ-又は好ましくはジアルキルアミノカルボニル、例えば、ジメチルアミノカルボニル、カルボキシリル又はアルキルオキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニルである）から選択される1個の置換基により置換されている。
10

【0031】

「ヘテロシクリルアルキル」は、 $- R^a R^b$ 基（ここで、R^aは、アルキレン基であり、そしてR^bは、上記と同義のヘテロシクリル基であるが、ただし、R^bは、ヘテロシクリル環の炭素原子を介してR^aに結合している）、例えば、テトラヒドロピラン-2-イルメチル、2-又は3-ペリジニルメチルなどを意味する。
20

【0032】

「ヒドロキシアルキル」は、1個以上、好ましくは1個、2個又は3個のヒドロキシ基（更に好ましくは1個又は2個）で置換されている（ただし、同一の炭素原子は、2個以上のヒドロキシ基を持たない）、本明細書に定義されるアルキル基、好ましくは実施例7～18及び表1の化合物7、12、13、24及び25と同義のR²の置換基を意味する。代表例は、特に限定されないが、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル及び2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシブチル、好ましくは2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシブチル及び1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチルを含む。したがって、本明細書において使用されるとき、「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヘテロアルキル基の部分集合を定義するために使用される。
30

【0033】

「脱離基」は、合成有機化学において従来からこれに関係している意味、即ち、求核試薬により置換することができる原子又は基であり、そしてハロ（例えば、クロロ、ブロモ、及びヨード）、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキルカルボニルオキシ（例えば、アセトキシ）、アリールカルボニルオキシ、メシリオキシ、トリオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、アリールオキシ（例えば、2,4-ジニトロフェノキシ）、メトキシ、N,O-ジメチルヒドロキシリルアミノなどを含む。
40
50

【0034】

「モノアルキルアミノ」は、-NHR基（ここで、Rは、上記と同義の、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキル基である）、例えば、メチルアミノ、(1-メチルエチル)アミノ、ヒドロキシメチルアミノ、シクロヘキシリアルアミノ、シクロヘキシリルメチルアミノ、シクロヘキシリルエチルアミノなどを意味する。

【0035】

「場合により置換されているフェニル」は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、及びアシルよりなる群から選択される、1個以上の置換基、好ましくは1個又は2個の置換基で独立に場合により置換されているフェニル環、好ましくは、ハロゲン、例えば、フルオロ又はクロロである、1個の置換基で置換されているフェニル環を意味する。

10

【0036】

「薬学的に許容しうる賦形剤」は、一般に安全で、非毒性かつ生物学的にも他の意味でも有害でない、医薬組成物を調製するのに有用である賦形剤を意味し、そして獣医学的使用、更にはヒトにおける医薬としての使用に耐えられる賦形剤を含む。本明細書及び請求の範囲において使用されるとき「薬学的に許容しうる賦形剤」は、1つの、及び2つ以上のこのような賦形剤を含む。

【0037】

化合物の「薬学的に許容しうる塩」は、薬学的に許容しうるものであり、かつ親化合物の望ましい薬理学的活性を有する塩を意味する。このような塩は、(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸と共に形成されるか；又は酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、4-メチルビシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などのような有機酸と共に形成される、酸付加塩；あるいは(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、若しくはアルミニウムイオンにより置換されるか；又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどのような有機塩基と配位結合するときに形成される塩を含む。

20

【0038】

「プロ-ドラッグ」及び「プロドラッグ」という用語は、本明細書では互換的に使用され、そしてこのようなプロドラッグが哺乳動物対象に投与されると、インビポで式(I)の活性な親薬物を放出する、任意の化合物を意味する。式(I)の化合物のプロドラッグは、式(I)の化合物中に存在する1個以上の官能基を（その修飾が、インビポで開裂して親化合物を放出できるように）修飾することにより調製される。プロドラッグは、式(I)の化合物中のヒドロキシ、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシ又はカルボニル基が、任意の基（インビポで開裂して、それぞれ遊離のヒドロキシル、アミノ、又はスルフヒドリル基を再生させる）に結合されている、式(I)の化合物を含む。プロドラッグの例は、特に限定されないが、式(I)の化合物中の、ヒドロキシ官能基のエステル類（例えば、酢酸、ジアルキルアミノ酢酸、ギ酸、リン酸、硫酸、及び安息香酸誘導体）、スルホナート類及びカルバマート類（例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニル）；カルボキシル官能基のエステル群（例えば、エチルエステル類、モルホリノエタノールエステル類）；アミノ官能基のN-アシル誘導体（例えば、N-アセチル）、N-マンニッヒ(Mannic

30

40

50

h) 塩基、シッフ (Schiff) 塩基及びエナミノン類；ケトン及びアルデヒド官能基のオキシム類、アセタール類、ケタール類及びエノールエステル類などを含む (Bundegaard, H. 「プロドラッグの設計 (Design of Prodrugs)」, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985) を参照のこと)。

【0039】

「保護基」は、分子中の反応基に結合すると、その反応性をマスキングするか、減少させるか又は妨げる、原子の群を意味する。保護基の例は、T.W. GreenとP.G. Futs, 「有機化学における保護基 (Protective Groups in Organic Chemistry)」, (Wiley, 第2版, 1991) 及びHarrisonとHarrisonら, 「合成有機方法の概論 (Compendium of Synthetic Methods)」, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996) に見い出すことができる。代表的アミノ保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル (CBZ) 、tert-ブトキシカルボニル (BOC) 、トリメチルシリル (TMS) 、2 - トリメチルシリル - エタンスルホニル (SES) 、トリチル及び置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMO) 、ニトロ - ベラトリルオキシカルボニル (NVC) などを含む。代表的ヒドロキシ保護基は、ベンジルのような、ヒドロキシ基が、アシル化又はアルキル化されているもの、及びトリチルエーテル類、更には、アルキルエーテル類、テトラヒドロピラニルエーテル類、トリアルキルシリルエーテル類及びアリルエーテル類を含む。

【0040】

疾患の「処置をする」又は「処置」は、(1) 疾患を防ぐこと、即ち、疾患に曝露されているか、又は疾患の素因を与えられているが、未だ罹患していないか、又は疾患の症候を示していない哺乳動物において、疾患の臨床症候を発生させないこと；(2) 疾患を阻害すること、即ち、疾患又はその臨床症候の発症を阻止又は縮小すること；あるいは(3) 疾患を軽減すること、即ち、疾患又はその臨床症候を緩解させることを含む。

【0041】

「治療上有効量」は、疾患を処置するために哺乳動物に投与するとき、このような疾患の処置を果たすのに充分である、化合物の量を意味する。「治療上有効量」は、化合物、疾患とその重篤度、及び処置すべき哺乳動物の年齢、体重などに応じて変化する。

【0042】

化学反応に関して「処理」、「接触」又は「反応」という用語は、指示及び／又は所望の生成物を生成するために、2つ以上の試薬を適切な条件下で添加又は混合することを意味する。指示及び／又は所望の生成物を生成する反応は、必ずしも最初に加えた2つの試薬の組合せから直接生じるものではない、即ち、混合物として生成する1つ以上の中間体が存在し、ここから最終的には指示及び／又は所望の生成物が形成されることもあることを理解されたい。

【0043】

本説明中の構造式の図面において、「N」が、構造の残りの部分への1つ又は2つの結合と共に示されるのみであり、あるいは「O」が、構造の残りの部分への1つの結合と共に示されるのみである場合、当業者であれば、「N」の場合にはそれぞれ2個又は1個の「H」原子、そして「O」の場合には1個の「H」原子が式中に存在するが、構造を描写するために使用されるコンピュータプログラム、例えば、ISISドローでは示されていないことを理解できよう。したがって「-N」は、「-NH₂」を表し、「-N-」は、「-NH-」を表し、そして「-O」は、「-OH」を表す。

【0044】

本発明の1つの側面は、式(I)：

【0045】

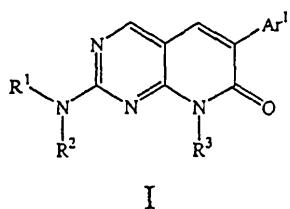
【化12】

10

20

30

40



【0046】

[式中、

 R^1 は、水素又はアルキルであり；

R^2 は、 $-CR_1R_2$ （ここで、 R_1 及び R_2 は、水素、ヒドロキシアルキル又はアルキルであるが、ただし少なくとも一方は、アルキル又はヒドロキシアルキルであり、そして R^3 は、ヒドロキシアルキルである）、 $R^x-S(O)_2-R^y$ （ここで、 R^x は、アルキルであり、そして R^y は、アルケニルである）、アルコキシ置換アルキル、ヘテロシクリルアルキル又は C_4-C_5 シクロアルキルである（ここで、 R^2 中に存在するヒドロキシ基のそれぞれは、独立に、エステル、カルバマート、カルボナート、又はスルホナート誘導体の形態であることができる）か；あるいは

 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルを形成し；

R^3 は、水素、アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン- $C(O)-R$ （ここで、 R は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）又はアシリルであり；そして

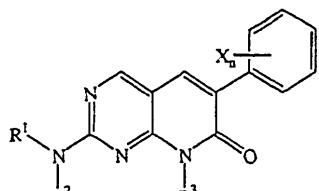
 A^r は、アリールである]により表される化合物を提供する。

【0047】

特に好ましい式(I)の化合物は、式(II)：

【0048】

【化13】



II

【0049】

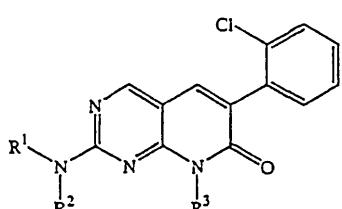
[式中、 n は、1又は2、好ましくは1であり、そして X は、水素、アルキル、ハロ、二トロ、シアノ又はメトキシ、好ましくはハロゲンである]により表されるものである。

【0050】

更に好ましい式(I)の化合物は、式(III)：

【0051】

【化14】



III

【0052】

10

20

20

30

40

50

により表されるものである。

【0053】

式(I)、(II)又は(III)の化合物に関して：

好ましくは、R¹は、水素又はメチルである。更に好ましくは、R¹は、水素である。

【0054】

好ましくは、式(I)の化合物のR²は、-CR-R-R^a(ここで、R及びR^aは、水素、ヒドロキシアルキル又はアルキルであるが、ただし少なくとも一つは、アルキル又はヒドロキシアルキルであり、そしてR^aは、ヒドロキシアルキルである)、アルコキシ置換アルキル、R^x-S(O)₂-R^y(ここで、R^xは、アルキルであり、そしてR^yは、アルケニルである)、C₄-C₅シクロアルキル、又は(N-置換ピペリジン-4-イル)メチルであり、そして更に好ましくは、-CR-R-R^a(前記と同義である)又は(N-置換ピペリジン-4-イル)メチルであり、特に(N-置換ピペリジン-4-イル)メチルである(ここで、この置換は、好ましくは前記定義に示されるものであり、そしてここでR²中に存在するヒドロキシ基のそれぞれは、独立に、エステル、カルバマート、カルボナート、又はスルホナート誘導体の形態であることができる)。更にお好ましくは、R²は、(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシ)エチル、(1,2-ジメチル-2-ヒドロキシ)プロピル、(N-メチル-ピペリジン-4-イル)メチル、[1-ジメチルアセトアミド-ピペリジン-4-イル]メチル、[1-カルボキシメチル-ピペリジン-4-イル]メチル、(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシ)エチル、(1-メチル-3-ヒドロキシ)プロピル、(1-メチル-1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシ)エチル、[1,1-ジ(ヒドロキシメチル)]プロピル、(1-ヒドロキシメチル-2-メチル)プロピル、(1-ヒドロキシメチル)プロピル、(1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル)プロピル、(1-ヒドロキシメチル-3-メチル)ブチル、(2-ヒドロキシ)プロピル、(1-メチル-2-ヒドロキシ)エチル、(1-ヒドロキシメチル-2-メチル)ブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、5-ヒドロキシペンチル、2-ヒドロキシブチル、1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、[1-カルボメトキシメチル-ピペリジン-4-イル]メチル、若しくは[1-カルボキシメチル-ピペリジン-4-イル]メチル、又は{1-メチル,2-メチル,2-[メチル-ジスルホン]}-エチルである(ここで、R²中に存在するヒドロキシ基のそれぞれは、独立に、エステル、カルバマート、カルボナート、又はスルホナート誘導体の形態であることができる)。

【0055】

別の実施態様において、好ましくは、R¹及びR²は、これらが結合している窒素原子と一緒に、-アルキレン-S(O)_n-R^a-置換ヘテロシクリル(ここで、nは、0、1又は2、好ましくは0であり、そしてR^aは、アルキルである)を形成する。更に好ましくは、R¹及びR²は、これらが結合している窒素原子と一緒に、-アルキレン-S(O)_n-R^a-置換アジリジニル(ここで、nは、好ましくは0である)を形成する。

【0056】

好ましくは、R³は、水素、アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、シクロアルキル、シアノメチル、ヘテロアルキル、アリール、アラルキル又はアルキレン-C(O)-R(ここで、Rは、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)である。更に好ましくは、R³は、水素、アルキル、アミノ、シクロアルキル又はアリール、特に、水素、アルキル又はアリールである。R³はまた、好ましくは、水素、アミノ、メチル、2,2,2-トリフルオロエチル、シクロプロピル、シアノメチル、2-ヒドロキシエチル、4-フルオロフェニル、ベンジル、カルボキシメチル又はメトキシカルボニルメチルであってもよい。更にお好ましくは、R³は、水素、メチル、4-フルオロフェニル、アミノ又はシクロプロピル、特に、水素、メチル又は4-フルオロフェニルである。

【0057】

更に別の側面において本発明は、式(I)：

10

20

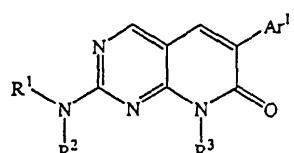
30

40

50

【0058】

【化15】



【0059】

[式中、

10

 R^1 は、水素又はアルキルであり； R^2 は、 $-C(R)R$ - R^a （ここで、 R 及び R^a は、水素又はアルキルであるが、ただし少なくとも一つは、アルキルであり、そして R^a は、ヒドロキシアルキルである）又はヘテロシクリアルキルであり； R^3 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン - C(O) - R（ここで、Rは、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）又はアシルであり；そして Ar^1 は、アリールである]により表される化合物を提供する。

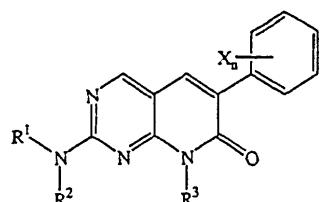
【0060】

20

本発明のこの側面の特に好ましい化合物は、式(II)：

【0061】

【化16】



30

【0062】

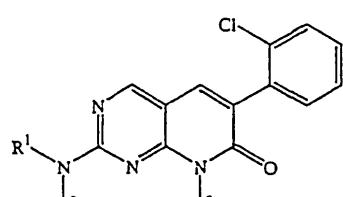
[式中、nは、1又は2、好ましくは1であり、そしてXは、水素、アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ又はメトキシ、好ましくはハロゲンである]により表されるものである。

【0063】

本発明のこの側面の更に好ましい化合物は、式(III)：

【0064】

【化17】



40

【0065】

により表されるものである。

【0066】

本発明のこの側面の式(I)の化合物について：

50

好ましくは、R¹は、水素又はメチルである。更に好ましくは、R¹は、水素である。

【0067】

好ましくは、R²は、-C R R - R^a（ここで、R 及び R^aは、水素、又はアルキルであるが、ただし少なくとも一つは、アルキルであり、そして R^aは、ヒドロキシアルキルである）；又は（N-置換ピペリジン-4-イル）メチルである。更に好ましくは、R²は、（1,1-ジメチル-2-ヒドロキシ）エチル、（1,2-ジメチル-2-ヒドロキシ）プロピル、（N-メチルピペリジン-4-イル）メチル、[1-ジメチルアセトアミド-ピペリジン-4-イル]メチル、[1-カルボキシメチル-ピペリジン-4-イル]メチル、又は[1-カルボキシメトキシメチル-ピペリジン-4-イル]メチルである。
10

【0068】

好ましくは、R³は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シアノメチル、ヘテロアルキル、アリール、アラルキル又はアルキレン-C(=O)-R（ここで、Rは、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）である。最も好ましくは、R³は、水素、メチル、2,2,2-トリフルオロエチル、シクロプロピル、シアノメチル、2-ヒドロキシエチル、4-フルオロフェニル、ベンジル、カルボキシメチル又はメトキシカルボニルメチルである。更に好ましくは、R³は、水素又はメチルである。

【0069】

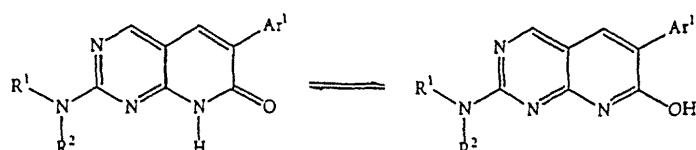
更に別の側面において本発明は、本明細書に前記されるものと同義の式(I)、(II)又は(III)の化合物（ここで、R²は、ヘテロシクリルアルキルであり、かつ/又はR³は、アミノであり、そしてヘテロシクリルアルキル及びアミノ、R¹及びAr¹の定義及び優先は前記と同義である）を提供する。
20

【0070】

R³が、水素であるとき、本化合物は、以下のとおり互変異性型で存在しうることを認める必要がある：

【0071】

【化18】



【0072】

即ち、上述の化合物に加えて、本発明は、全ての互変異性型を含む。更に、本発明はまた、これらの化合物の全ての薬学的に許容しうる塩、更には化合物のプロドラッグ型及び全ての立体異性体（純粋なキラル型であれ、ラセミ混合物であれ、又は他の型の混合物であれ）を含む。
30

【0073】

更には、上述の好ましい基の組合せは、他の好ましい実施態様を形成する；即ち、例えば、式(I)の好ましい置換基：R¹、R²及びR³はまた、式(II)及び(III)の化合物の好ましい置換基である。
40

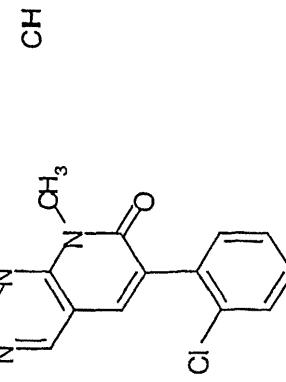
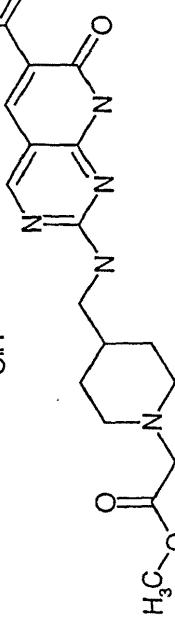
【0074】

式(I)の代表化合物の幾つかを、以下の表1に示す。

【0075】

【表1】

表1. 式Iの代表的な化合物

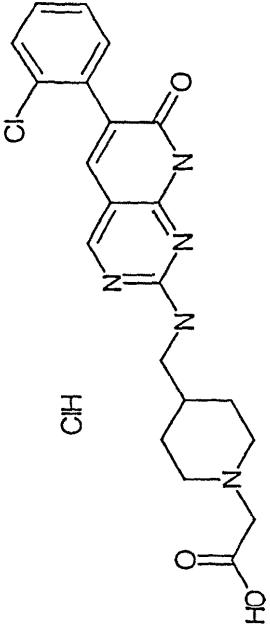
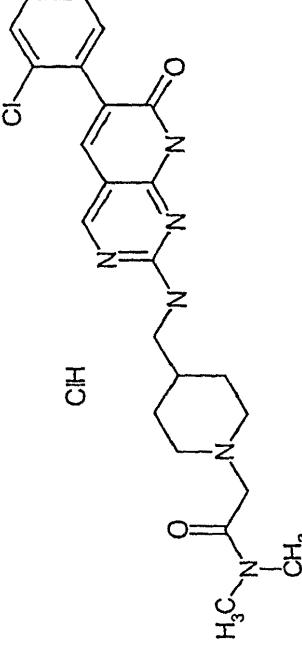
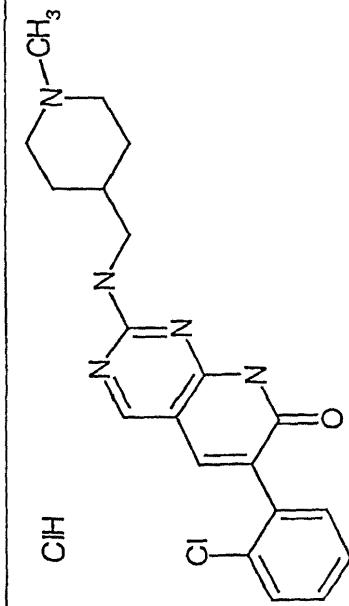
化合物 #	構 造	融 点 (°C)	質量スペクトル (MH ⁺)
1	 <p>Chemical structure 1: A complex organic molecule containing a quinoline ring system substituted with a 4-chlorophenyl group, a 2-methyl-3-(methylamino)-2-oxiranemethyl group, and a 2-methylpropyl group.</p>	228.6-228.9 (塩)	358
2	 <p>Chemical structure 2: A complex organic molecule containing a 2-chlorophenyl group, a 2-methyl-3-(methylamino)-2-oxiranemethyl group, and a 4-(methylsulfonyl)piperidin-1-yl group.</p>	220-221.1 (塩)	442

10

20

30

40

3		235.3-237.9 (塩) 428		10
4		211.8-212.8 (塩) 455		20
5		213-220 (塩) 383		30

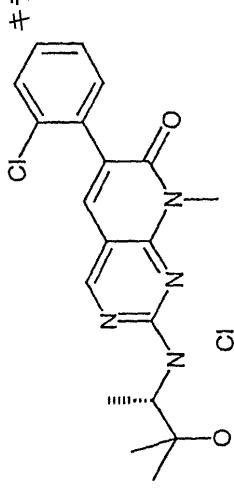
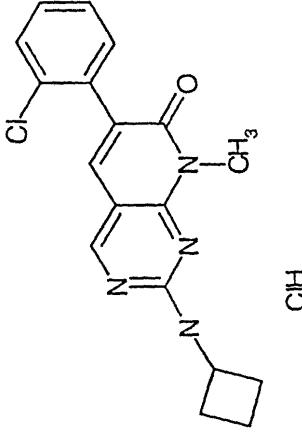
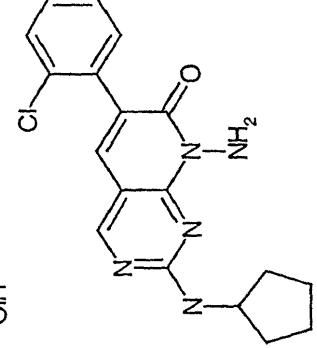
3

4

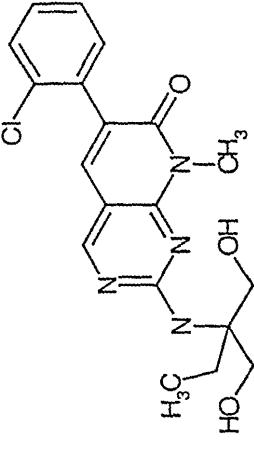
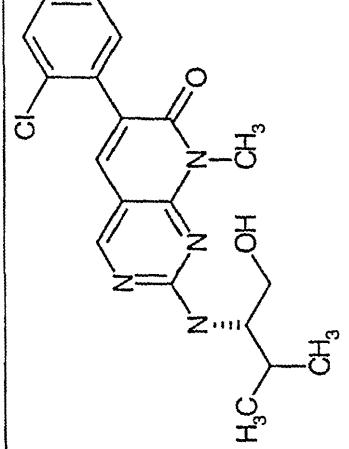
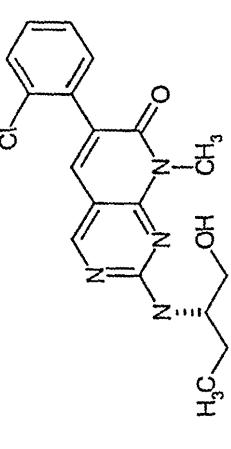
5

40

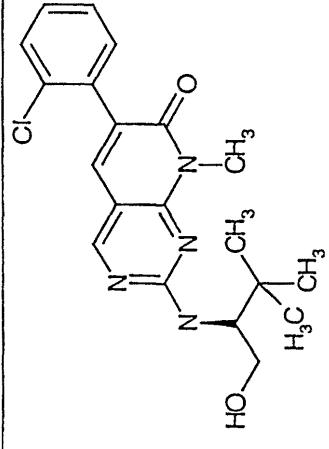
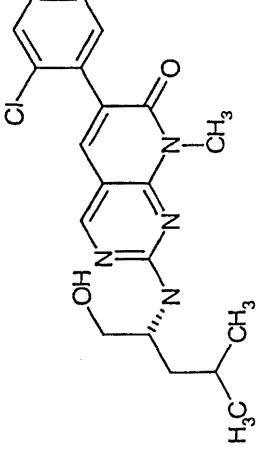
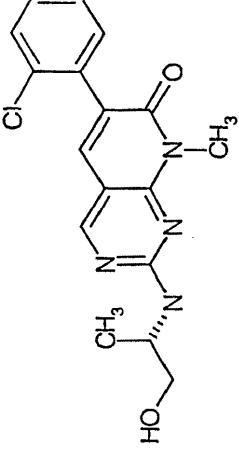
				10
				20
				30
				40
6	<p>206.8-207.5 453</p>			
7	<p>142.0-149.0 453</p>			
8	<p>178.0-181.5 373</p>			

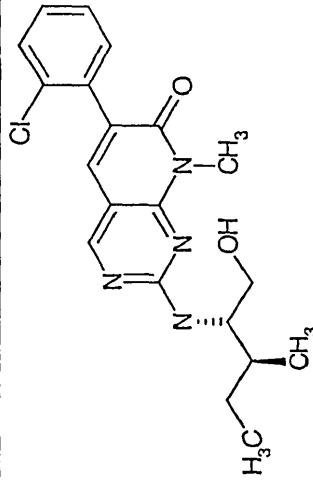
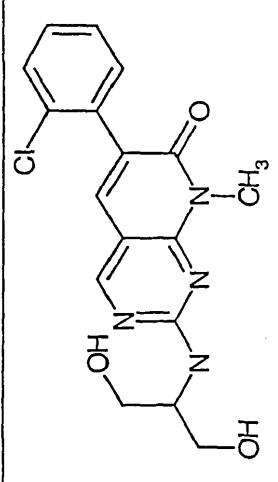
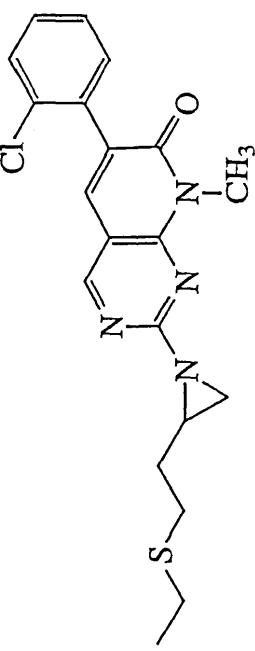
				10
9	 Cl チラル 373	194-195.3		
10	 Cl 205.3-210.9			20
11	 ClH 147-154			30
				40

				10
12	CH ₃	キラル 436.36		20
13	CH ₃	145.0-163.0		30
14		200.0-210.0 374		40

15	 98.1-102.0	388	10
16	 167.1-169.1	372	20
17	 170.5-172.1	358	30

40

	171.2-174.0 386	173.1-176.2 386	131.1-132.2 344	
18				10
19				20
20				30
				40

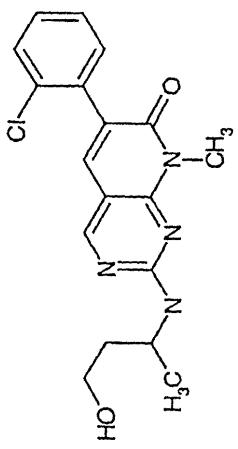
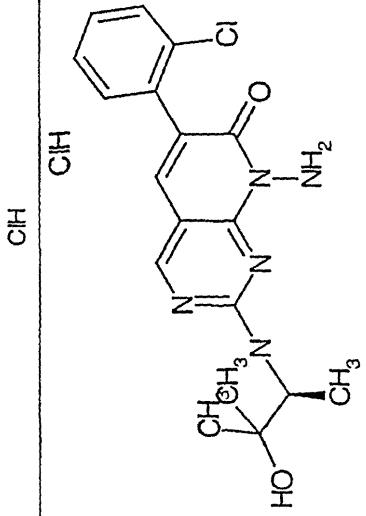
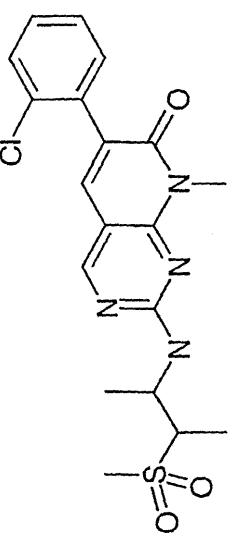
21	140.1-143.6 	386	
22		155.8-157.3 	360
23			403 

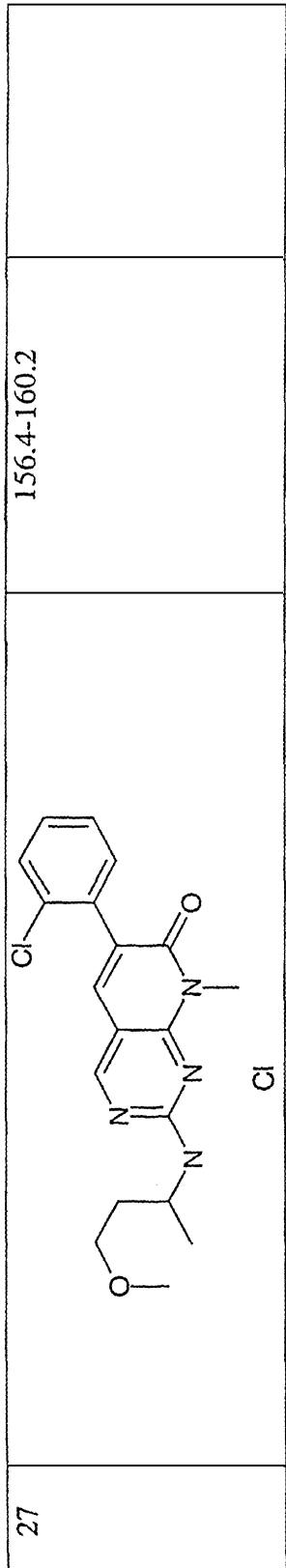
10

20

30

40

				10
24	180.7-189.2 	CH	>300	
25	 Chiral	CH		20
26			142.1-144.3	
		Cl		30
				40



10

20

30

40

【0076】

インビトロ p 38 測定法における式 (I) の化合物の IC₅₀ は、10 μM 未満、好ましくは 5 μM 未満、更に好ましくは 2 μM 未満、そして最も好ましくは 1 μM 未満である。詳細には、表 1 の式 (I) の化合物は、約 0.712 μM ~ 約 0.001 μM のインビトロ p 38 測定法における IC₅₀ を有する。

【0077】

本発明の化合物は、非溶媒和型、更には溶媒和型（水和型を含む）で存在することができ

50

る。一般に、溶媒和型（水和型を含む）は、非溶媒和型と同等であり、そして本発明の範囲に包含されるものである。更に、上述のように、本発明はまた、これらの化合物の全ての薬学的に許容しうる塩、更には化合物のプロドラッグ型及び全ての立体異性体（純粹なキラル型であれ、ラセミ混合物であれ、又は他の型の混合物であれ）を含む。

【0078】

本発明の化合物は、更に薬学的に許容しうる酸付加塩を形成することができる。全てのこれらの型は、本発明の範囲に含まれる。

【0079】

本発明の化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩は、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸などのような無機酸から誘導される塩；更には脂肪族モノ-及びジカルボン酸、フェニル-置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸などのような有機酸から誘導される塩を含む。よってこのような塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シユウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などを含む。また、アルギニンなどのアミノ酸の塩並びにグルコン酸塩、ガラクトロン酸塩も予想される（例えば、Bergeら、「薬剤学的塩(Pharmaceutical Salts)」, J. of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照のこと）。

10

【0080】

塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基型を、従来法で塩を生成させるのに充分な量の所望の酸と接触させることにより調製することができる。遊離塩基型は、この塩型を塩基と接触させ、そして従来法で遊離塩基を単離することにより再生することができる。遊離塩基型は、その各塩型とは、極性溶媒への溶解度のようある種の物性において幾分異なるかもしれないが、他の点では、本発明の目的については、塩は、その各遊離塩基と同等である。

20

【0081】

30

薬学的に許容しうる塩基付加塩は、アルカリ及びアルカリ土類金属イオン類又は有機アミン類のような、金属イオン類又はアミン類と共に形成することができる。カチオンとして使用される金属イオン類の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどを含む。適切なアミン類の例は、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、及びブロカインである（例えば、Bergeら、「薬剤学的塩(Pharmaceutical Salts)」, J. of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照のこと）。

【0082】

30

酸性化合物の塩基付加塩は、遊離酸型を、従来法で塩を生成させるのに充分な量の所望の塩基と接触させることにより調製することができる。遊離酸型は、この塩型を酸と接触させ、そして従来法で遊離酸を単離することにより再生することができる。遊離酸型は、その各塩型とは、極性溶媒への溶解度のようある種の物性において幾分異なるかもしれないが、他の点では、本発明の目的については、塩は、その各遊離酸と同等である。

40

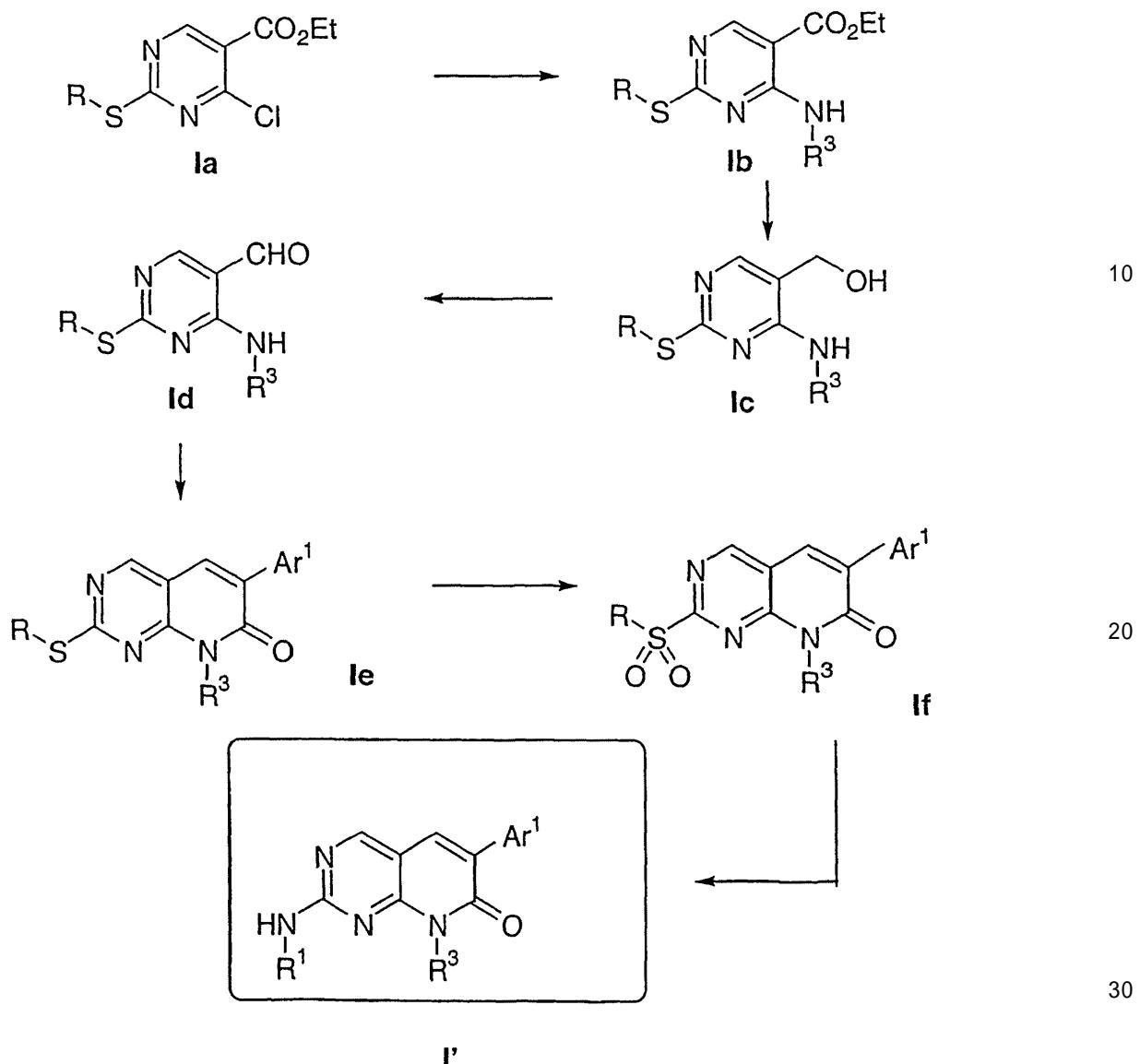
【0083】

本発明の化合物は、当業者には周知の手順を用いて、種々の方法により調製することができる。本発明の1つの側面において、式(I)の化合物の製造方法は、以下のスキーム1に示される。

【0084】

【化19】

スキーム 1



【0085】

第1級アミン ($R^3 - NH_2$) での式 (Ia) の化合物 (当該分野において既知の方法により容易に調製できるか、又は当業者には既知の供給源から購入することができる) の処理により、式 (Ib) の化合物が得られる。この反応は、便利には、反応条件下で不活性な溶媒、好ましくはハロゲン化脂肪族炭化水素、特にジクロロメタン、場合によりハロゲン化された芳香族炭化水素、開鎖若しくは環状エーテル (例えば、テトラヒドロフラン)、ホルムアミド又は低級アルカノール中で行われる。適切には、本反応は、約 -20 ~ 約 120 で行われる。

【0086】

式 (Ib) の化合物の還元により、式 (Ic) のアルコールが得られる。この還元は、典型的には水素化アルミニウムリチウムを用いて、当業者には周知の方法で (例えば、還元の条件下で不活性な溶媒、好ましくは開鎖又は環状エーテル、特にテトラヒドロフラン中で、約 -20 ~ 約 70 、好ましくは約 0 ~ 約室温で) 行われる。

【0087】

次の工程では式 (Ic) のアルコールの酸化により、式 (Id) のカルボキサルデヒドが得られる。この酸化は、典型的には二酸化マンガンで行われるが、多くの他の方法も利用することができる (例えば、高等有機化学 (Advanced Organic Chemistry), 第4版, March, John Wiley & Sons, New York (1992) を参照のこと)。使用される酸化剤に応じて、

40

50

本反応は、便利には、特定の酸化条件下で不活性な溶媒、好ましくはハロゲン化脂肪族炭化水素、特にジクロロメタン、又は場合によりハロゲン化された芳香族炭化水素中で行われる。適切には、この酸化は、約0～約60で行われる。

【0088】

式(I d)のカルボキサルデヒドとアリール置換アセタート： $\text{Ar}^1 - \text{CH}_2 - \text{CO}_2\text{R}$ （ここで、Rは、アルキル基である）との、塩基の存在下での反応により、式(I e)の化合物が得られる。炭酸カリウム、炭酸リチウム、及び炭酸ナトリウムのような炭酸塩；重炭酸カリウム、重炭酸リチウム、及び重炭酸ナトリウムのような重炭酸塩；第2級及び第3級アミンのようなアミン類；並びに1,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1,2-a]ピリミジンのような樹脂結合アミン類を含む、任意の相対的に非求核性の塩基を使用することができる。生成物の収率を上昇させるために、かつ/又は反応速度を上昇させるために、反応中に形成される水を共沸により除去することができる。便利には、この反応は、相対的に極性であるが、反応条件下で不活性な溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド、N-置換ピロリジノン、特に1-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド中で、そして約70～約150の温度、特に上記の水の共沸除去を助けるように溶媒の還流温度付近で行われる。10

【0089】

3-クロロ過安息香酸（即ち、MCPBA）及びオキソン（Oxone）（登録商標）のような酸化剤での(I e)の酸化により、スルホン（I f）が得られるが、これは、種々の標的化合物に変換することができる。典型的には、(I e)の酸化は、酸化の条件下で不活性な溶媒中で行われる。例えば、MCPBAが酸化剤として使用されるとき、溶媒は、好ましくはハロゲン化脂肪族炭化水素、特にクロロホルムである。オキソン（登録商標）が酸化剤として使用されるとき、溶媒は、水又は有機溶媒（アセトニトリルなど）と水との混合物であってよい。反応温度は、使用される溶媒に依存する。有機溶媒では、反応温度は、一般に約-20～約50、好ましくは約0～約室温である。水が溶媒として使用されるとき、反応温度は、一般に約0～約50、好ましくは約0～約室温である。あるいはこの酸化は、レニウム/過酸化物に基づく試薬による触媒条件下で行うことができる。例えば、「メチルトリオキソレニウム(VII)によって触媒される、過酸化水素によるスルホキシドの酸化」，Lahti, David W.; Espenson, James H., Inorg. Chem. 2000, 39(10) pp.2164-2167；「接触酸化におけるレニウムオキソ錯体」，Coper et, Christophe; Adolfsson, Hans; Khuong, Tinh-Alfredo V.; Yudin, Andrei K.; Sharpless, K. Barry, J. Org. Chem., 1998, 63(5), pp1740-1741を参照のこと（これらは、参考することによりその全体が本明細書に組み込まれる）。20

【0090】

化合物(I f)とアミン($\text{R}^2 - \text{NH}_2$)との反応により、式(I)の化合物（即ち、 R^1 が、水素である、化合物(I)）が得られる。次に(I)を更にアルキル化すると、 R^1 が、水素ではない、式(I)の化合物が得られる。この反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行うことができる。便利には、本反応は、約0～約200の温度、更に好ましくは約室温～約150で行われる。あるいは、ある場合にはスルホン(I f)を使用するよりも、スルフィド(I e)又は対応するスルホキシドを直接アミン($\text{R}^1 - \text{NH}_2$)と反応させて、式(I)の化合物を得ることができる。更には(I f)はまた、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ のアミンで直接アルキル化して、 R^1 及び R^2 が、発明の要約に記載されるとおりである、式(I)の化合物を得ることができる。40

【0091】

したがって、本発明は、一般式(I e)又は(I f)の化合物をアミン($\text{R}^1 - \text{NH}_2$)で処理して、場合により、生じた生成物を $\text{R}^1 - \text{L}$ （ここで、 R^1 は、上記と同義であるが、水素は除外し、そしてLは、脱離基である）と反応させることによる、式(I)の化合物の製造方法を提供する。

【0092】

10

20

30

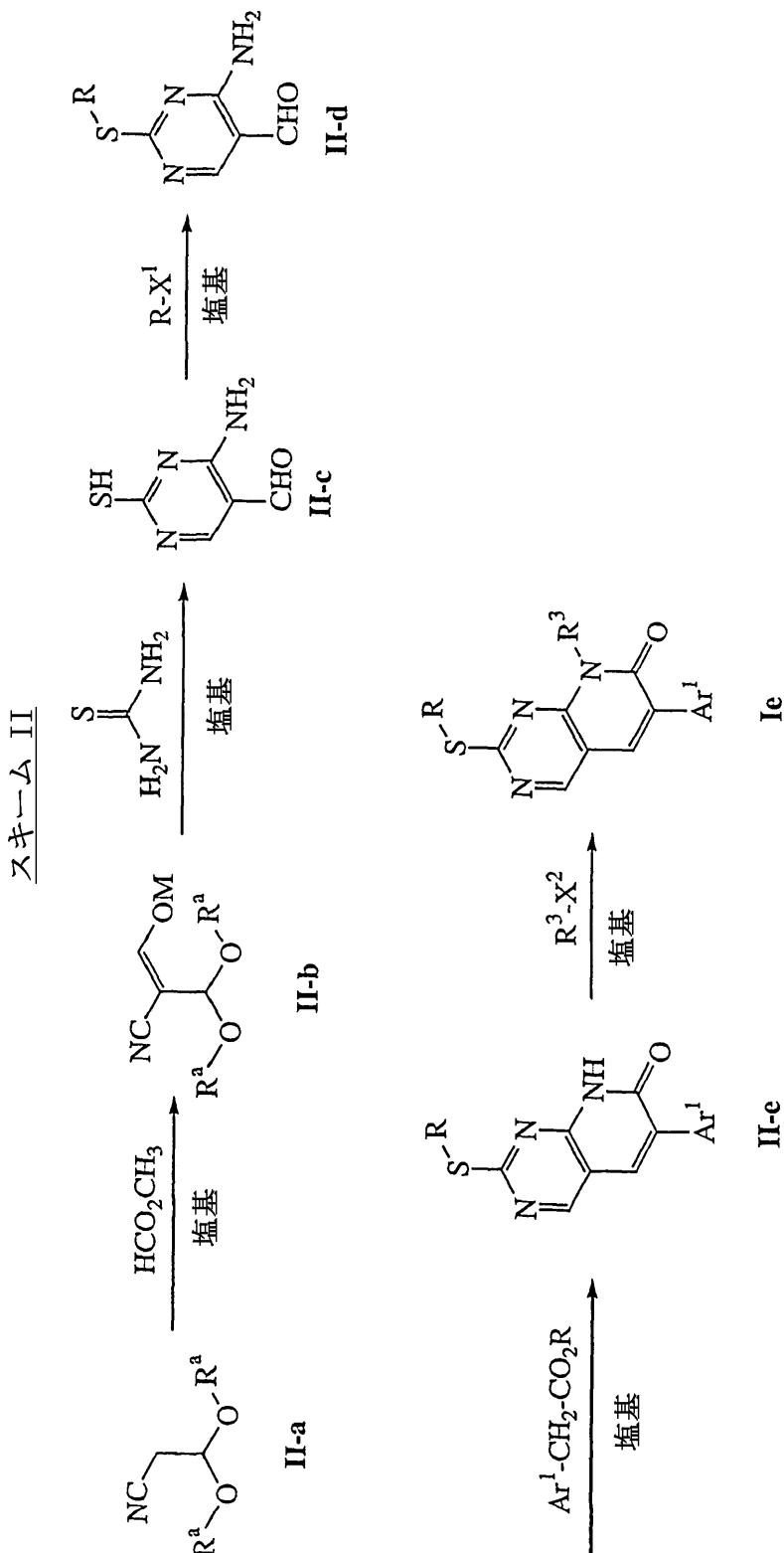
40

50

あるいは、式(Ie)の化合物のカルボキサルデヒドは、以下のスキーム(II)に示されるように製造することができるが、これによって、スキーム(I)におけるエステル還元及びアルコール酸化の必要がなくなる。

【0093】

【化20】



【0094】

ギ酸アルキル（例えば、ギ酸メチル）での式(II-a)の化合物（ここで、各R^aは、独立にアルキルである）（当該分野において既知の方法により容易に調製できるか、又は当業

者には既知の供給源から購入することができる)の、塩基の存在下での処理により、式(II-b)の化合物(ここで、Mは、金属である)が得られる。この反応は、便利には約0～約100の範囲の温度で行われる。典型的には、THFのようなエーテル及び反応条件に対して不活性である他の溶媒が使用される。適切な塩基は、tert-ブトキシドのようなアルコキシド、及び式(II-a)の化合物を脱プロトン化できる他の相対的に非求核性の塩基を含む。

【0095】

塩基の存在下でのチオ尿素による式(II-b)の化合物の環化によって、式(II-c)のピリミジンが得られる。典型的には、この環化反応は、アルコール性溶媒中で、還流条件下で、対応するアルコキシドを塩基として使用して行われる。

10

【0096】

塩基の存在下でのアルキル化剤: R-X¹(ここで、Rは、アルキル基であり、そしてX¹は、ハライドのような脱離基である)による式(II-c)の化合物のアルキル化により、次に式(II-d)の化合物が得られる。適切な塩基は、炭酸カリウム、炭酸リチウム、及び炭酸ナトリウムのような炭酸塩; 並びに重炭酸カリウム、重炭酸リチウム、及び重炭酸ナトリウムのような重炭酸塩を含む、相対的に非求核性の塩基を含む。便利には、この反応は、反応条件下で不活性である、相対的に極性の溶媒、好ましくは、アセトン、ジメチルホルムアミド(DMF)又はメチルピロリジノン(MP)中で行われる。

【0097】

式(II-d)の化合物とアリール置換アセタート: Ar¹-CH₂-CO₂R(ここで、Rは、アルキル基である)との、上記スキーム(I)の式(I-e)の化合物の調製に関して記載されたものと類似条件下での反応により、次に式(II-e)の化合物が得られる。式(II-c)の化合物のアルキル化は、一般にアリール置換アセタートとの反応の前に行われるが、これら2つの反応の順序は、決定的に重要なものではなく、逆転させることができる。即ち、式(II-c)の化合物は、アリール置換アセタート: Ar¹-CH₂-CO₂Rと反応させることができ、生じた生成物は、アルキル化剤: R-X¹でアルキル化することにより、式(II-e)の化合物を得ることができる。

20

【0098】

アルキル化剤: R³-X²(ここで、R³は、上に定義されるものであり、そしてX²は、ハライドのような脱離基である)での式(II-e)の化合物のアミン基のアルキル化により、次に(Ie)の化合物が得られるが、これは更に、スキーム(I)に記載されたように式(I)の化合物に変換することができる。

30

【0099】

即ち、本発明の別の側面は、式(II-a)のアセタールをギ酸アルキルと反応させ、そして生じた生成物をチオ尿素と反応させることによる、式(II-c)のピリミジン化合物の製造方法を提供する。

【0100】

本発明の更に別の側面は、式(II-c)の化合物をアルキル化剤又はアリール置換アセタートと反応させ、そして生じた生成物を、それぞれアリール置換アセタート又はアルキル化剤と反応させることによる、式(II-e)の化合物の製造方法を提供する。

40

【0101】

当業者であれば、上記スキームへのある程度の修飾が、予想されるものであり、そして本発明の範囲に含まれることを理解するであろう。例えば、ある工程は、特定の反応条件と適合しない官能基のための保護基の使用を伴うであろう。

【0102】

本発明の化合物は、医薬として、例えば、製剤の形態で使用することができる。この製剤は、経腸的に、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で経口的に、例えば、鼻用スプレーの剤形で鼻内に、あるいは、例えば坐剤の剤形で直腸内に投与することができる。しかしこれらはまた、非経腸的に、例えば、注射液の剤形で投与してもよい。

50

【 0 1 0 3 】

式(Ⅰ)の化合物及びこれらの上述の薬学的に許容しうる塩は、製剤の製造のための薬学的に不活性な有機又は無機の担体と共に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などは、例えば、そのまま錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤の適切な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである；しかし、活性成分の性質に応じて、軟ゼラチンカプセル剤の場合、通常は担体を必要としない。液剤及びシロップ剤の製造のための適切な担体は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、ブドウ糖などである。坐剤のための適切な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオールなどである。

10

【 0 1 0 4 】

この製剤はまた、保存料、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、着香剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含んでもよい。これらはまた、式(Ⅰ)の化合物及びこれらの上述の薬学的に許容しうる塩以外の治療上有用な物質を含むこともできる。

【 0 1 0 5 】

本発明の化合物を適合性の薬学的担体物質と一緒に含む医薬もまた、本発明の1つの目的であり、1つ以上のこれらの化合物又は塩、及び所望であれば1つ以上の他の治療上有用な物質を、適合性の薬学的担体と一緒にガレヌス製剤の投与剤形にすることを特徴とする、このような医薬の製造方法も同様である。

20

【 0 1 0 6 】

前述のように、本発明の化合物は、本発明により治療上活性な物質として、特に抗炎症剤として、又は移植手術後の移植片拒絶の予防のために使用することができる。用量は、広い範囲内で変化してよく、当然ながら各特定の症例における個々の要求に適合させられる。一般に、成人への投与の場合、便利な1日用量は、約0.1mg/kg～約100mg/kg、好ましくは約0.5mg/kg～約5mg/kgであろう。この1日用量は、単回用量として、又は分割した用量で投与することができ、そして更に、前記の用量上限は、適用すべきであったときはこれを超えてよい。

【 0 1 0 7 】

最後に、特に炎症性、免疫性、腫瘍性、気管支肺性、皮膚性及び心血管性障害の治療又は予防における；喘息、中枢神経系障害又は糖尿病合併症の治療における；あるいは移植手術後の移植片拒絶の予防のための、医薬の製造のための本発明の化合物の使用もまた、本発明の1つの目的である。

30

【 0 1 0 8 】

本発明の化合物は、特に限定されないが、ヒト又は他の哺乳動物による過剰又は無秩序なTNF又はp38キナーゼ産生により増悪するか、又は引き起こされる、このようなヒト又は哺乳動物における任意の障害又は病状の処置に有用であろう。したがって、本発明は、有効なサイトカイン妨害量の本発明の化合物を投与することを特徴とする、サイトカイン介在性疾患の処置方法を提供する。

【 0 1 0 9 】

本発明の化合物は、特に限定されないが、対象における炎症の処置に、及び発熱の処置のための解熱薬としての使用に有用であろう。本発明の化合物は、特に限定されないが、慢性関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、並びに若年性関節炎、変形性関節症、痛風性関節炎及び他の関節炎症状を含む、関節炎を処置するために有用であろう。このような化合物は、成人呼吸窮迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、珪肺、及び慢性肺炎症性疾患を含む、肺の障害又は肺の炎症の処置に有用であろう。本化合物はまた、敗血症、敗血症ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、感染症又は悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群(AIDS)に続発する悪液質、AIDS、ARC(AIDS関連症候群)、肺炎、及びヘルペスウイルスを含む、ウイルス性及び細菌性感染症の処置にも有用である。本化合物はまた、骨粗鬆症の

40

50

ような骨吸収疾患、エンドトキシンショック、毒素ショック症候群、再灌流障害、移植片対宿主反応及び同種移植片拒絶を含む自己免疫疾患、アテローム動脈硬化、血栓症、鬱血性心不全、及び心血管再灌流障害を含む心血管疾患、腎再灌流障害、肝臓疾患及び腎炎、並びに感染症による筋肉痛の処置にも有用である。

【0110】

本化合物はまた、アルツハイマー病、インフルエンザ、多発性硬化症、癌、糖尿病、全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚関連症状（乾癬、湿疹、火傷、皮膚炎、ケロイド形成、及び瘢痕組織形成など）の処置にも有用である。本発明の化合物はまた、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群及び潰瘍性大腸炎のような、胃腸症状を処置するためにも有用であろう。本化合物はまた、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、羞明のような眼科疾患、及び眼組織に対する急性損傷の処置にも有用であろう。本発明の化合物はまた、新生組織形成を含む脈管形成；腫瘍の転移；角膜移植片拒絶、眼内新血管新生、損傷又は感染症後の新血管新生を含む網膜新血管新生、糖尿病性網膜症、水晶体後線維増殖症及び血管新生線内障のような眼科症状；胃潰瘍のような潰瘍性疾患；幼児性血管腫を含む血管腫、鼻咽頭の線維性血管腫及び無血管性骨壊死のような病的ではあるが、悪性ではない症状；糖尿病性腎症及び心筋症；並びに子宮内膜症のような女性生殖器系の障害の処置にも有用であろう。本発明の化合物はまた、シクロオキシゲナーゼ-2の産生を防止するのに有用であるかもしれない。

【0111】

これらの化合物はまた、ヒトの処置に有用である他に、哺乳動物、齧歯類などを含む、愛玩動物、外来動物及び家畜の獣医学的処置にも有用である。更に好ましい動物は、ウマ、イヌ、及びネコを含む。

【0112】

本発明の化合物はまた、ステロイド、シクロオキシゲナーゼ-2インヒビター、NSAID、DMARDs、免疫抑制剤、5-リポキシゲナーゼインヒビター、LTB₄アンタゴニスト及びLTA₄ヒドロラーゼインヒビターと一緒にのような共同療法において、部分的に又は全面的に、他の従来の抗炎症薬の代わりに使用してもよい。

【0113】

本明細書において使用されるとき、「TNF介在性障害」という用語は、TNF自体の制御により、又はTNFが別のモノカイン（特に限定されないが、IL-1、IL-6又はIL-8など）を放出させることにより、TNFがある役割を演じる、任意及び全部の障害及び病状を意味する。例えば、IL-1が主要な成因であり、そしてその產生又は作用が、TNFに応答して増悪又は分泌される病状は、よってTNFが介在する障害と考えられよう。

【0114】

本明細書において使用されるとき、「p38介在性障害」という用語は、p38自体の制御により、又はp38が別の因子（特に限定されないが、IL-1、IL-6又はIL-8など）を放出させることにより、p38がある役割を演じる、任意及び全部の障害及び病状を意味する。例えば、IL-1が主要な成因であり、そしてその產生又は作用が、p38に応答して増悪又は分泌される病状は、よってp38が介在する障害と考えられよう。

【0115】

TNF-_αは、TNF-_α（カケクチンとしても知られている）と近い構造相同性を有するため、そしてそれぞれが、類似した生物学的応答を誘導し、かつ同一の細胞受容体に結合するため、TNF-_αとTNF-_β両方の合成は、本発明の化合物により阻害されるが、このため他に特定の記載がなければ、本明細書では集合的に「TNF」と記載される。

【0116】

実施例

実施例1：

スルホン(1)

10

20

30

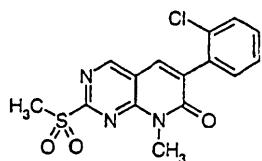
40

50

【0117】

【化21】

スルホン1



1

10

【0118】

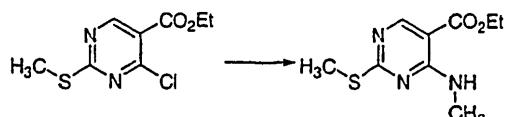
本実施例は、4 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボン酸エチルからのスルホン(1)の調製法を説明する。

【0119】

工程1.1 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボン酸エチルの調製

【0120】

【化22】



20

【0121】

ジクロロメタン250mL中の4 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボン酸エチル(アルドリッヂ化学社(Aldrich Chemical Co.)、ミルウォーキー、ウィスコンシン州、米国)20g(8.6mmol)の溶液を0に冷却して、エタノール中のメチルアミンの33%溶液35mL(2.81mmol)でゆっくり処理した。30分間攪拌後、水150mLを加え、相を分離した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥して濾過した。減圧下で濾液から溶媒を留去することにより、4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボン酸エチル19g(97%)を白色の固体として得た。

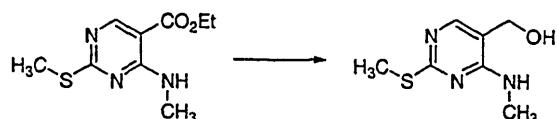
30

【0122】

工程1.2 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - メタノールの調製

【0123】

【化23】



【0124】

水素化アルミニウムリチウム(9g、237mmol)を無水テトラヒドロフラン300mL中で攪拌して、無水テトラヒドロフラン300mL中の4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオ - ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル34g(143mmol)の溶液で滴下により処理して、15分間静置した。この混合物を氷中で冷却して、水18mLで滴下により注意深く処理した。水酸化ナトリウム溶液(3.6mL、2M)を滴下により加え、続いて水4.8mLを加えた。生じた懸濁液を室温で17時間攪拌し、次いで濾過した。フィルター残渣を酢酸エチル100mLで2回洗浄した。濾液及び洗浄液を合わせ、減圧下で溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン / ヘキサン(2:1)200mLに懸濁して、固体を濾過及び乾燥することにより、4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - メタノール23.5g(86%)を黄色の固体として得た。

40

【0125】

50

工程 1 . 3 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒドの
調製

【 0 1 2 6 】

【 化 2 4 】



【 0 1 2 7 】

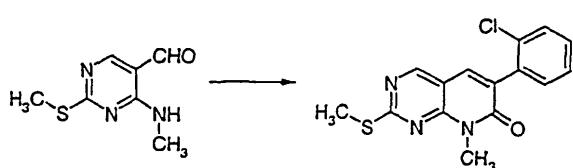
4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - メタノール (2 0 g, 1 0 8 mmol)
とジクロロメタン 1 L を攪拌しながら合わせて、二酸化マンガン 8 7 g (1 mol) で処理
した。生じた懸濁液を 2 4 時間攪拌し、次に濾過助剤により濾過した。フィルター残渣を
ジクロロメタン 1 0 0 mL で洗浄して、合わせた濾液及び洗浄液から減圧下で溶媒を留去す
ることにより、4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒド
1 5 . 8 g (8 0 %) を白色の固体として得た。

【 0 1 2 8 】

工程 1 . 4

【 0 1 2 9 】

【 化 2 5 】



【 0 1 3 0 】

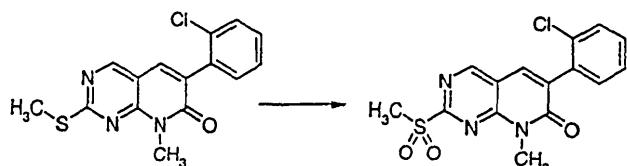
N M P 3 0 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデ
ヒド 3 . 3 g (1 8 . 1 mmol) 、 2 - クロロフェニル酢酸エチル 4 . 0 g (2 0 . 1 mmol)
の混合物に、樹脂、ポリマー結合 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリ
ミド [1 , 2 - a] ピリミジン 1 . 5 g を加えた。反応混合物を 1 2 0 に加熱した。4
8 時間後、反応混合物を室温に冷却して濾過した。この樹脂を N M P 及び酢酸エチルで洗
浄した。濾液を水で希釈して濾過した。生成物は、濾過及び酢酸エチルによる濾液の抽出
によって単離した。生成物を 5 % H C l 水溶液及び水で洗浄し、乾燥することにより、
硫化物 4 . 0 g を得た (質量分析 : M H⁺ = 3 1 8 。融点 : 1 9 3 . 0 ~ 1 9 3 . 4) 。

【 0 1 3 1 】

工程 1 . 5

【 0 1 3 2 】

【 化 2 6 】



1

【 0 1 3 3 】

クロロホルム中の硫化物 1 3 . 5 g (4 2 . 5 mmol) の溶液を氷中で冷却して、3 - クロ
ロ過安息香酸 2 0 . 5 g (9 1 mmol) で処理した。この混合物を室温で 1 6 時間攪拌して
、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。相を分離した。有機相を硫酸マグネシウムで
乾燥して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物をエチルエーテル中で攪拌し、濾過
して乾燥することにより、スルホン (1) 1 3 . 1 g を得た (質量分析 : M H⁺ = 3 5 0)

10

20

30

40

50

。融点：232.6～232.8)。

【0134】

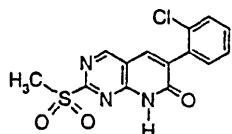
実施例2

スルホン(2)

【0135】

【化27】

スルホン2



2

10

【0136】

本実施例は、4-クロロ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボン酸エチルから出発する6-(2-クロロフェニル)-2-メタンスルホニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オールの調製法を説明する。

【0137】

工程2.1 4-アミノ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボン酸エチルの調製

20

【0138】

【化28】



【0139】

テトラヒドロフラン300mL中の4-クロロ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボン酸エチル(25.4g、106mmol、アルドリッヂ化学社(Aldrich Chemical Co.)、ミルウォーキー、ウィスコンシン州、米国)の溶液をトリエチルアミン50mL及び水酸化アンモニウム水溶液40mLで処理した。4時間攪拌後、水300mLを加えて、相を分離した。有機層を食塩水300mLで洗浄し、真空で濃縮し、塩化メチレンに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して真空で濃縮することにより、4-アミノ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボン酸エチル16.5g(95%)を白色の固体として得た。

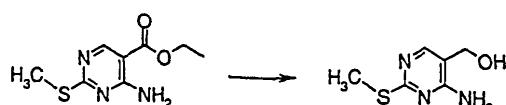
30

【0140】

工程2.2 4-アミノ-2-メチルチオピリミジン-5-メタノールの調製

【0141】

【化29】



40

【0142】

ジエチルエーテル中の水素化アルミニウムリチウムの0溶液(175mL、175mmol)に、無水テトラヒドロフラン500mL中の4-アミノ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボン酸エチル(34.7g、163mmol)の溶液を1.5時間かけて滴下により加えた。反応混合物を周囲温度までゆっくり温め、次に0まで冷却して戻し、次いで水7mL、2M水酸化ナトリウム溶液7mL、続いて水14mLで注意深くクエンチした。生じた懸濁液を濾過して、残渣を酢酸エチル2×300mLで洗浄した。濾液を合わせて濃縮することにより、4-アミノ-2-メチルチオピリミジン-5-メタノール23.0g(83%)

50

を白色の固体として得た。

【0143】

工程2.3 4 - アミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒドの調製

【0144】

【化30】



【0145】

10

塩化メチレン800mL中の4 - アミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - メタノール(21.8g、128mmol)の懸濁液を活性化酸化マンガン粉末(63.0g、725mmol)で処理した。反応混合物を18時間攪拌し、次にセライトイのパッドにより濾過した。固体残渣を熱塩化メチレン及びメタノールの溶液で繰り返し洗浄した。濾液を合わせて濃縮することにより、4 - アミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒド17.5g(81%)を白色の固体として得た。

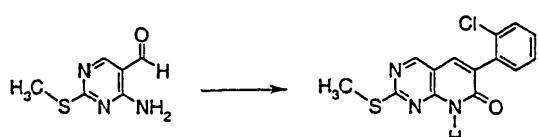
【0146】

工程2.4 6 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチルチオ - ピリド [2,3-d] ピリミジン - 7 - オールの調製

【0147】

20

【化31】



【0148】

無水1 - メチル - 2 - ピロリジノン250mL中の4 - アミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒド(21.7g、128mmol)及び2 - クロロフェニル酢酸エチル(31.3g、158mmol)の溶液に、炭酸カリウム(63.0g、491mmol)を加えた。反応混合物を95°で16時間攪拌して、TLC(20:80、酢酸エチル/ヘキサン)によりモニターした。2 - クロロフェニル酢酸エチルを更に12.0g(60mmol)加え、反応混合物を95°で更に16時間攪拌した。この反応混合物を冷却して濾過した。濾過固体を酢酸エチルで洗浄した。濾液を合わせて、水400mL及び酢酸エチル300mLで希釈した。相を分離して、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、黄色の沈殿物が生成するまで真空で濃縮した。この固体を酢酸エチルで洗浄して乾燥することにより、少量の生成物を得た。生成物の多くは水層に残存しており、これを静置によってゆっくり沈殿させた。生じた懸濁液を濾過して、水及び酢酸エチルで洗浄した。この手順を6回繰り返して、6 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メタンスルホニル - ピリド [2,3-d] ピリミジン - 7 - オール全部で31.9g(82%)を得た。質量分析: M⁺ = 303、融点 = 234.5 ~ 235.3。

30

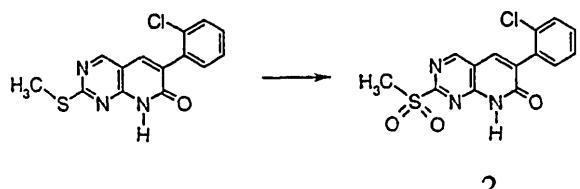
【0149】

工程2.5 6 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メタンスルホニル - ピリド [2,3-d] ピリミジン - 7 - オールの調製

【0150】

【化32】

40



[0 1 5 1]

6 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチルチオ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オール (25.2 g, 82.9 mmol) の溶液に水 200 mL 中のオキソン (Oxone) (登録商標) (105 g, 171 mmol) のスラリーを加えた。反応混合物を 5 時間攪拌し、濾過して真空で濃縮した。生じたスラリーを濾過し、回収した固体を水で 4 回連続して洗浄して乾燥することにより、6 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メタンスルホニル - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オール 23.2 g (83%) を薄黄色の固体として得た。
質量分析: M H⁺ = 336, 融点 = 215.1 ~ 221.1 °C。

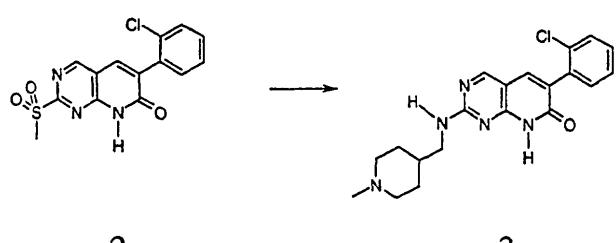
[0 1 5 2]

寒施例 3

本実施例は、6-(2-クロロフェニル)-2-[(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの調製法を説明する。

[0 1 5 3]

【化 3 3】



[0 1 5 4]

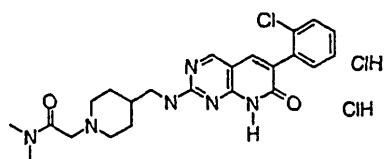
スルホン(2)(0.5g、1.49mmol)を1-メチル-4-アミノメチルピペリジン(0.57g、4.47mmol)と合わせた。この混合物を110℃に加熱して、2時間攪拌した。反応物を室温に冷却して、残渣をメタノール/ジクロロメタンに溶解し、10%メタノール/ジクロロメタンでシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮した。生じた残渣を10%メタノール/ジクロロメタン15mLに溶解して、エーテル中の1M HCl 1当量で処理した。この溶液を濃縮して残渣を得て、これをエーテル中で粉碎した。固体を濾過して乾燥することにより、6-(2-クロロフェニル)-2-[(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、HCl塩0.25gを得た。質量分析: M⁺H = 383、融点 = 213~220℃。

[0 1 5 5]

実施例 4

[0 1 5 6]

【化 3 4】



4

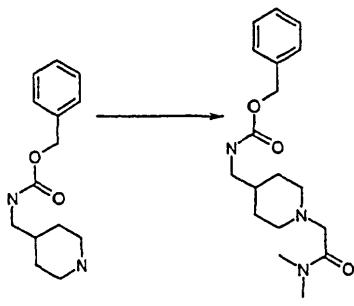
【0157】

工程4.1 (4B) の調製

【0158】

【化35】

10

4A4B

20

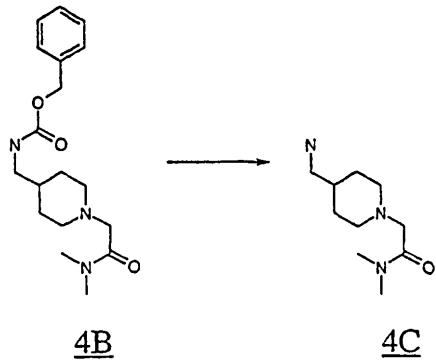
【0159】

DMF (30mL) 中の化合物 (4A) (4.704g、18.94mmol) の溶液に、炭酸ナトリウム (2.2g、1.1当量)、続いて2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド (2.14mL、1.1当量) を加えた。生じた混合物を室温で18時間激しく攪拌した。TLCを行うと、50%を超える出発物質が残存していたため、反応物を更に24時間80℃に加熱した。もう1度、TLC分析を行うと、実質量の出発物質が残存していたため、混合物を室温に冷却し、次に追加の2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド (0.58mL、0.3当量) を加えた。反応物を更に4.5時間80℃に加熱し、そしてTLCによる分析を行うと、ほとんど出発物質が残存していなかった。次に、酢酸エチル (150mL) 及び水 (50mL) を加え、混合物を分液して、層を分離した。水層を更に酢酸エチル (1×50mL) で抽出し、合わせた有機層を食塩水 (3×35mL) で洗浄した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過及び濃縮し、真空で乾燥することにより、粗生成物9.9gを得た。シリカゲル及び勾配溶出 (純ジクロロメタン～ジクロロメタン中10%メタノール) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製を行って、化合物 (4B) (3.91g) を濃厚なシロップ状物として得た。MH⁺ = 334。

30

【0160】

【化36】



40

【0161】

50

工程 4 . 2 (4C) の調製

化合物(4B)をエタノール(120mL)にとり、窒素ガスをこの溶液に5分間穏やかにバブリングさせた。次に活性炭上の10%パラジウム(1.5g)を加え、混合物を1気圧の水素ガス下に置いて、室温で18時間攪拌した。TLCによる分析を行うと、反応が終了していたため、混合物をセライトの2.5cm床により濾過した。濾液を濃縮して、真空中で乾燥することにより、化合物(4C)、4-アミノメチル-1-ジメチルアミノカルボニルメチル-ピペリジン(2.15g)を油状物として得た。 $(M + H)^+ = 200$ 。

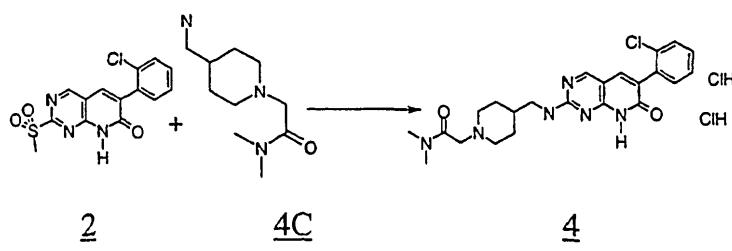
【0162】

工程 4 . 3 (4) の調製

10

【0163】

【化37】



【0164】

20

スルホン(2)(200mg、0.614mmol)、化合物(4C)(367mg、3当量)及びN-メチルピロリジノン(0.3mL)を10mLフラスコ中で混合して、攪拌しながら110℃で加熱した。5分後、流動性混合物が固体になり、TLC分析によると反応が終了した。反応混合物を冷却して、メタノール(20mL)を加えた。沈殿物を破碎し、次に濾過することにより、白色の粉末(235mg)を得た。融点=263.1~263.5℃、 $(M + H)^+ = 455$ 。この遊離アミン(230mg)をジクロロメタン(50mL)及びメタノール(50mL)に溶解して、HClガスをこの溶液に15分間バブリングさせた。この容器に堅く蓋をして、2時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で50℃で除去して、ジクロロメタンと2回同時留去した。生じたHCl塩を真空中で56℃で8時間乾燥することにより、化合物(4)(276mg)をオフホワイト色の固体として得た。融点=211.8~212.8℃、 $(M + H)^+ = 455$ (遊離塩基)。

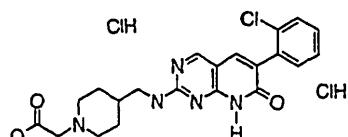
30

【0165】

実施例5

【0166】

【化38】



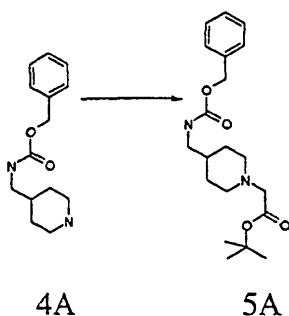
40

【0167】

工程 5 . 1 (5A) の調製

【0168】

【化39】



【0169】

化合物(4A)(4.632g、18.65mmol)をジメチルホルムアミド(30mL)に溶解した。この溶液に、炭酸ナトリウム(2.17g、1.1当量)及びブロモ酢酸t-ブチル(3mL、1.1当量)を加えた。生じた混合物を室温で18時間激しく攪拌した。TLC分析を行うと、出発物質はほとんど存在していなかった。酢酸エチル(100mL)及び水(100mL)を反応液に加え、混合物を分液して、層を分離した。水層を更に酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(1×75mL)及び食塩水(1×75mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して真空下で乾燥することにより、粗生成物6.5gを得た。溶離液としてジクロロメタン中の3%メタノールを使用するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(5A)(3.95g)を濃厚なシロップ状物として得た；($M + H$)⁺ = 363。

10

【0170】

工程5.2 (5B)の調製

化合物(5A)(3.95g、10.9mmol)をエタノール(125mL)に溶解して、この混合物に5分間窒素ガスを穏やかに通し、次に活性炭上の10%パラジウム(1.5g)を加えた。生じた混合物を1気圧の水素ガス下に置いて、18時間攪拌した。TLC分析を行うと、反応が終了していたため、反応物をセライトの2.5cm床により濾過した。濾液を濃縮して、真空下で乾燥することにより、化合物(5B)、4-アミノメチル-1-t-ブチルオキシカルボニルメチル-ピペリジンを無色の油状物(2.26g)として得た。(M + H)⁺ = 229。

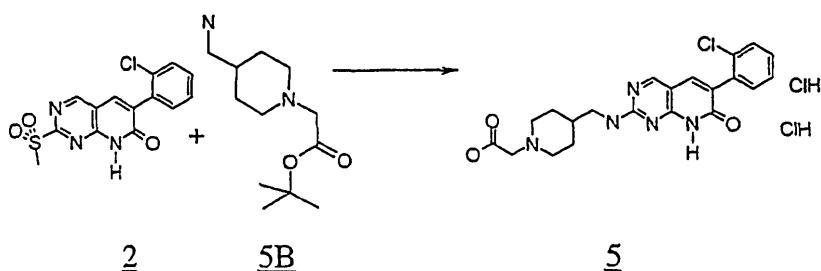
20

【0171】

工程5.3 化合物(5)の調製

【0172】

【化40】



30

【0173】

スルホン(2)(200mg、0.614mmol)、化合物(5B)(420mg、3当量)、及びN-メチルピロリジノンを10mLフラスコ中で混合して、攪拌しながら110℃に加熱した。この流動性混合物は約10分後に半固体になった。混合物を更に20分間攪拌し、TLC分析を行うと、反応は終了していた。次に酢酸エチル15mL及びヘキサン100mLを反応混合物に加えた。沈殿した生成物を破碎して、濾過することにより、白色の粉末を得た。この粉末をヘキサン60ミリで洗浄して、真空乾燥することにより、遊離アミント-ブチルエステル270mgを白色の粉末として得た。融点=217.6~220.0℃、(M + H)⁺ = 484。この遊離アミンをジオキサン(100mL)に溶解して、HCl

40

50

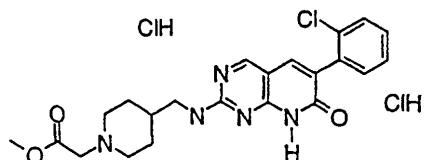
ガスを溶液に15分間バブリングすると均質な溶液が生じた。容器に堅く蓋をして、室温で18時間攪拌した。生じた沈殿物を濾過して、56で8時間乾燥することにより、HCl塩(11)(200mg)を得た。融点=235.3~237.9、 $(M + H)^+ = 428$ (遊離アミンカルボン酸)。

【0174】

実施例6

【0175】

【化41】



6

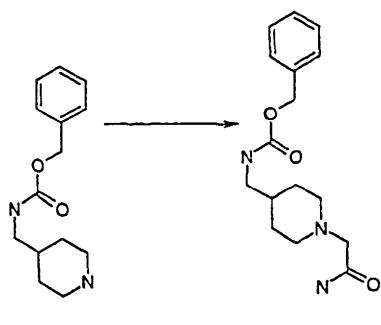
10

【0176】

工程6.1 (6A)の調製

【0177】

【化42】



4A

6A

20

【0178】

化合物(4A)(4.889g、19.69mmol)をジメチルホルムアミド(30mL)に溶解して、炭酸ナトリウム(2.3g、1.1当量)を加え、続いて2-ブロモアセトアミド(2.99g、1.1当量)を加え、生じた混合物を室温で18時間激しく攪拌した。TLCにより分析すると、反応は、ほぼ終了していた。酢酸エチル(150mL)及び水(50mL)を加え、そして混合物を分液して層を分離した。有機層を水(2×50mL)及び食塩水(1×75mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して真空乾燥することにより、固体を得た。ヘキサン(300mL)を残渣に加え、固体を破碎して充分に混合した。次に上清をデカントした。この手順を再度ヘキサン300mLで繰り返した。残渣を真空下で乾燥することにより、白色粉末の(6A)(3.13g)を得た。 $(M + H)^+ = 306$ 。

30

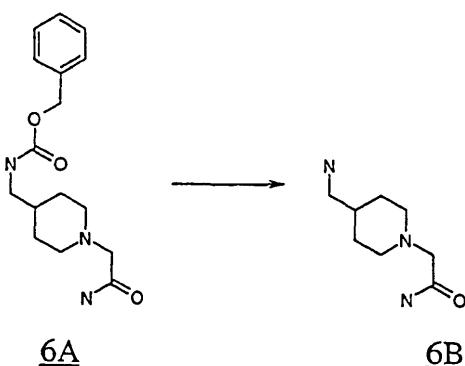
【0179】

工程6.2 (6B)の調製

【0180】

【化43】

40



10

【0181】

化合物(6A)(3.1g、10.2mmol)をエタノール(250mL)に溶解して、この混合物に5分間窒素ガスを穏やかにバブリングした。活性炭上の10%パラジウムの混合物(1.45g)を加えた。生じた混合物を1気圧の水素下に置いて18時間攪拌した。混合物をセライトの2.5cm床により濾過した。濾液を減圧下で40で濃縮して、真空下で乾燥することにより、化合物(6B)(1.77g)を粘着性の白色固体として得た。 $(M+H)^+ = 172$ 。

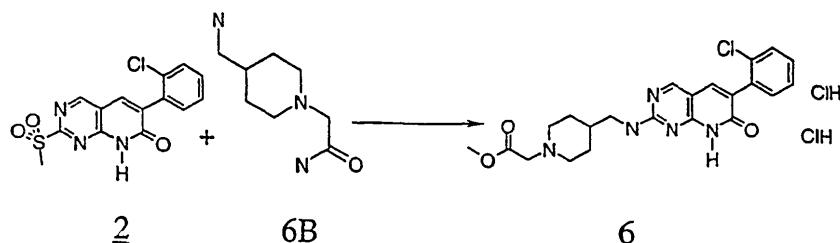
【0182】

工程6.3 化合物(6)の調製

【0183】

20

【化44】



【0184】

スルホン(2)(400mg、1.23mmol)、化合物(6B)(630mg、3当量)及びN-メチルピロリジノン(0.3mL)を25mLフラスコ中で混合して、この混合物を攪拌しながら30分間110に加熱した。この流動性混合物は固体になり、TLC分析をすると、反応は、終了していた。反応混合物をメタノール約20mLで希釈して、白色の固体を濾過して乾燥することにより、遊離アミン第1級アミド410mgを得た。融点=244.6~245.9、 $(M+H)^+ = 427$ 。次にこの遊離アミン第1級アミドをメタノール(100mL)に溶解して、この溶液に10分間HClガスをバブリングした。次いで容器に堅く蓋をして、室温で3日間攪拌した。減圧下で40で溶媒を除去し、次にメタノール10mLを残渣に加えた。生じた溶液にテトラヒドロフラン(100mL)を加え、生成した沈殿物を濾過して回収することにより、化合物(6)をオフホワイト色の粉末(250mg)として得た。融点=220.0~221.1、 $(M+H)^+ = 442$ (遊離アミン、メチルエステル)。

30

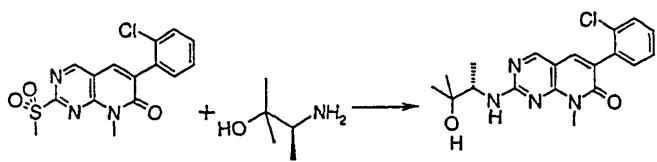
40

【0185】

実施例7

【0186】

【化45】



1

7

【 0 1 8 7 】

アセトニトリル (5 mL) 中の化合物 (9 B) (0.28 g、2 mmol) の溶液に室温で T M S C N (0.8 mL、3 当量) を加えた。生じた混合物を、混合物が均質になるまで、攪拌しながら 80 に加熱した。次に、スルホン (1) (0.35 g、1 mmol) を加え、反応物を 80 で 40 分間攪拌した。反応物をメタノール (10 mL) でクエンチして、5 分間攪拌した。減圧下で 50 で濃縮後、酢酸エチル (35 mL) 及び水 (25 mL) を残渣に加えた。有機層を分離し、水 (2 × 25 mL) 及び食塩水 (1 × 25 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して乾燥することにより、粗生成物 408 mgを得た。分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、アミンをオフホワイト色の粉末 (299 mg) として得た。 $(M + H)^+ = 373$ 、融点 = 91.4 ~ 93.2。この遊離アミンを酢酸エチル (10 mL) に溶解し、そして室温で攪拌しながら、ジエチルエーテル中の 1 M HCl の溶液 (1.2 mL、1.5 当量) を加えた。30 分間攪拌後、溶媒を減圧下で 55 で除去した。高真空下 56 で 6 時間更に濃縮することにより、化合物 (7) をオフホワイト色の粉末 (275 mg) として得た。 $(M + H)^+ = 373$ 、融点 = 178.0 ~ 181.5。

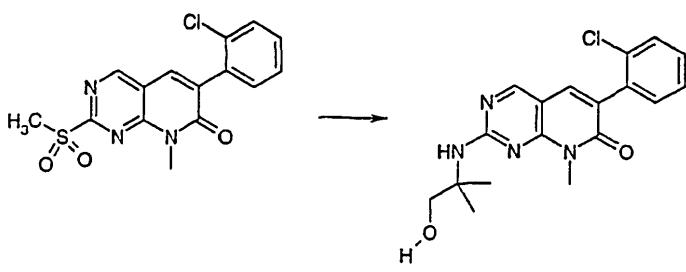
【 0 1 8 8 】

実施例 8

本実施例は、6 - (2 - クロロフェニル) - 2 - [(1 , 1 - デミチル - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製法を説明する。

〔 0 1 8 9 〕

【化 4 6】



1

8

【 0 1 9 0 】

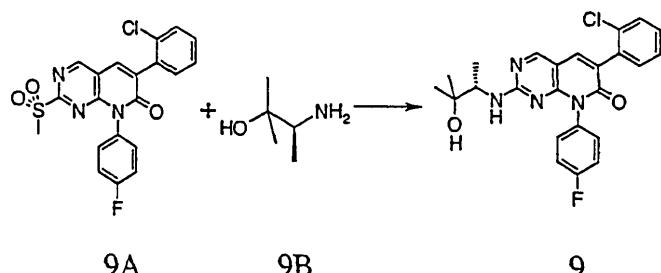
スルホン(1) 0.350 g (1.0 mmol) 及び 0.445 g (5.0 mmol) の混合物を 120 度で 1 時間攪拌し、次に室温に冷却した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(5%メタノール / ジクロロメタン)により精製して、所望の生成物を泡状物として得た。残渣をメタノールに懸濁して、塩酸(1.0 M / Et₂O、1当量)を加え、20分間攪拌して減圧下で濃縮した。残渣を MeOH / Et₂O の混合物中で 1 時間攪拌し、そして生成物を濾過することにより白色の固体を得た。収量 190 mg。融点 228.6 ~ 228.9 (HCl 塩)。

[0 1 9 1]

実施例 9

(0 1 9 2)

【化47】



【0193】

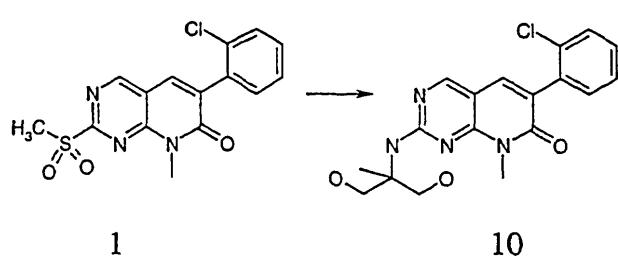
アセトニトリル（4 mL）中の化合物（9B）（Chem. Pharm. Bull. 45, 1997, 185-188）（0.28 g、2 mmol）の溶液に室温で、TMS-CN（0.8 mL、3当量）を加えた。生じた混合物を、混合物が均質になるまで80℃に加熱した。次に（9A）（0.4 g、1 mmol）を反応混合物に加え、80℃で35分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、メタノール15 mLを加えて5分間攪拌した。反応混合物を減圧下で50℃で濃縮した。残渣を酢酸エチル（35 mL）及び水（25 mL）で希釈した。有機相を分離し、水（1×25 mL）及び食塩水（1×25 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して濃縮することにより、粗生成物445 mgを得た。ヘキサン中の50%酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、遊離アミンをオフホワイト色の粉末（242 mg）として得た。（M+H）⁺ = 453、融点 = 204.7~206.0℃。遊離アミンを酢酸エチル（15 mL）に室温で溶解して、ジエチルエーテル中の1 M HClの溶液（0.6 mL、1.5当量）を加えた。生じた混合物を2時間攪拌した。溶媒を減圧下で50℃で除去して、生じた固体を真空下56℃で乾燥することにより、化合物（9）をオフホワイト色の粉末（219 mg）として得た。（M+H）⁺ = 453、融点 = 142.0~149.0℃。

【0194】

実施例10

【0195】

【化48】



【0196】

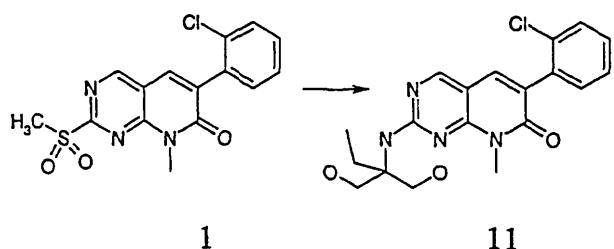
1-メチル-2-ピロリジノン（0.25 mL）中のスルホン（1）（250 mg、0.71 mmol）及び2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール（150 mg、1.4 mmol）の混合物を80℃で12時間攪拌し、次に室温に冷却した。水（1 mL）を加え、この懸濁液を30分間攪拌し、濾過して沈殿物を水で洗浄し、乾燥してメタノールに懸濁した。この懸濁液を再度濾過して乾燥することにより、所望の生成物（10）83 mgを得た。質量分析：MH⁺ = 374、融点200~210℃。

【0197】

実施例11

【0198】

【化49】



【0199】

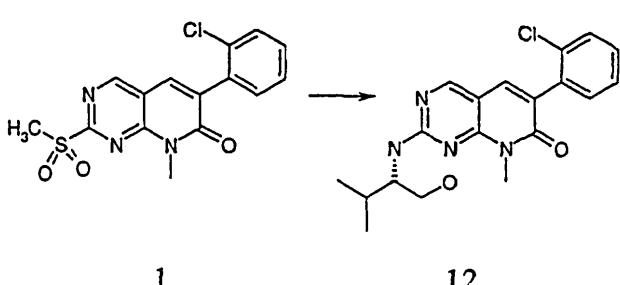
1 - メチル - 2 - ピロリジノン (0 . 25 mL) 中のスルホン (1) (250 mg、0 . 71 mmol) 及び 2 - アミノ - 2 - エチル - 1 , 3 - プロパンジオール (170 mg、1 . 4 mmol) の混合物を 80 °C で 12 時間攪拌し、次に室温に冷却した。水 (1 mL) を加え、この懸濁液を 30 分間攪拌し、濾過して沈殿物を水で洗浄し、乾燥してメタノールに懸濁した。この懸濁液を再度濾過して乾燥することにより、所望の生成物 (11) 83 mgを得た。質量分析：MH⁺ = 388、融点 98 . 1 ~ 102。

【0200】

実施例 12

【0201】

【化50】



20

【0202】

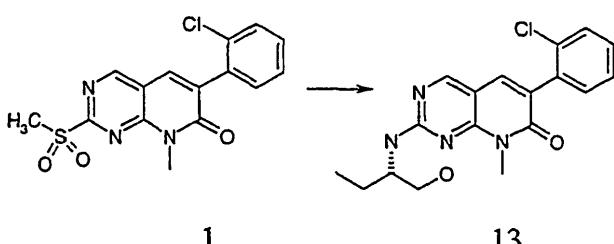
1 - メチル - 2 - ピロリジノン (0 . 25 mL) 中のスルホン (1) (250 mg、0 . 71 mmol) 及び (S) - (+) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノール (147 mg、1 . 4 mmol) の混合物を 80 °C で 12 時間攪拌し、次に室温に冷却した。水 (1 mL) を加え、この懸濁液を 30 分間攪拌し、濾過して沈殿物を水で洗浄し、乾燥してメタノールに懸濁した。この懸濁液を再度濾過して乾燥することにより、所望の生成物 (12) 90 mgを得た。質量分析：MH⁺ = 372、融点 167 . 1 ~ 169 . 1。

【0203】

実施例 13

【0204】

【化51】



40

【0205】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン (0 . 25 mL) 中のスルホン (1) (250 mg、0 . 71 mmol) 及び (S) - (+) - 2 - アミノ - 1 - ブタノール (127 mg、1 . 4 mmol) の混

50

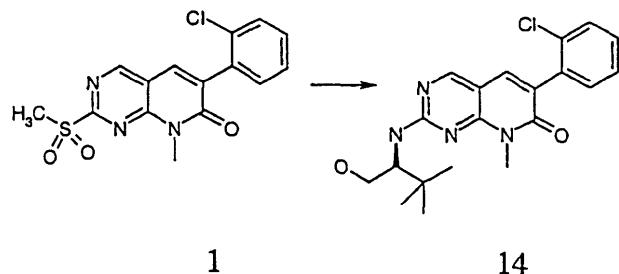
合物を 80 度で 12 時間攪拌し、次に室温に冷却した。水(1mL)を加え、この懸濁液を 30 分間攪拌し、濾過して沈殿物を水で洗浄し、乾燥してメタノールに懸濁した。この懸濁液を再度濾過して乾燥することにより、所望の生成物(13) 105mgを得た。質量分析: $MH^+ = 358$ 、融点 170.5 ~ 172.1。

【0206】

実施例 14

【0207】

【化52】



【0208】

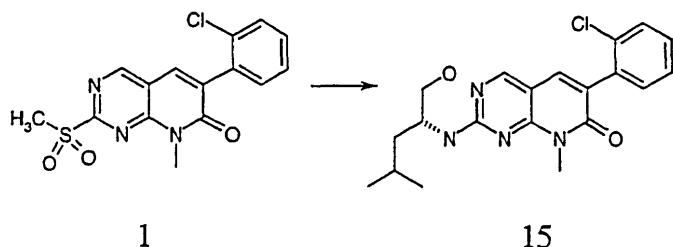
1 - メチル - 2 - ピロリジノン(0.25mL)中のスルホン(1)(250mg、0.71 mmol)及び(S) - tert - ロイシノール(167mg、1.4mmol)の混合物を 80 度で 12 時間攪拌し、次に室温に冷却した。水(1mL)を加え、この懸濁液を 30 分間攪拌し、濾過して沈殿物を水で洗浄し、乾燥してメタノールに懸濁した。この懸濁液を再度濾過して乾燥することにより、所望の生成物(14) 116mgを得た。質量分析: $MH^+ = 386$ 、融点 171.2 ~ 174.0。

【0209】

実施例 15

【0210】

【化53】



【0211】

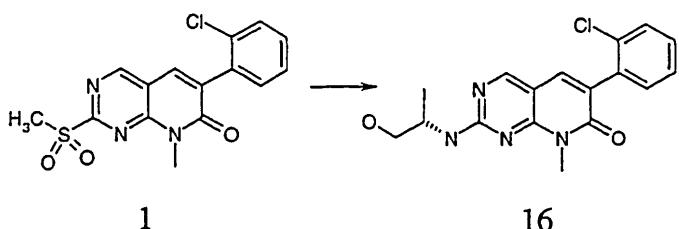
1 - メチル - 2 - ピロリジノン(0.25mL)中のスルホン(1)(250mg、0.71 mmol)及び(R) - (-) - ロイシノール(167mg、1.4mmol)の混合物を 80 度で 12 時間攪拌し、次に室温に冷却した。水(1mL)を加え、この懸濁液を 30 分間攪拌し、濾過して沈殿物を水で洗浄し、乾燥してメタノールに懸濁した。この懸濁液を再度濾過して乾燥することにより、所望の生成物(15) 178mgを得た。質量分析: $MH^+ = 386$ 、融点 173.1 ~ 176.2。

【0212】

実施例 16

【0213】

【化54】



[0 2 1 4]

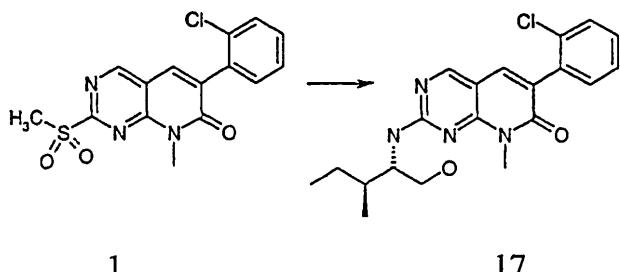
1 - メチル - 2 - ピロリジノン (0.25 mL) 中のスルホン (1) (250 mg, 0.71 mmol) 及び (S) - (+) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール (107 mg, 1.4 mmol) の混合物を 80 °C で 12 時間攪拌し、次に室温に冷却した。水 (1 mL) を加え、この懸濁液を 30 分間攪拌し、濾過して沈殿物を水で洗浄し、乾燥してメタノールに懸濁した。この懸濁液を再度濾過して乾燥することにより、所望の生成物 (16) 87 mgを得た。質量分析： $MH^+ = 344$ 、融点 131.1 ~ 132.2 °C。

【 0 2 1 5 】

实施例 1 7

【 0 2 1 6 】

【化 5 5】



【 0 2 1 7 】

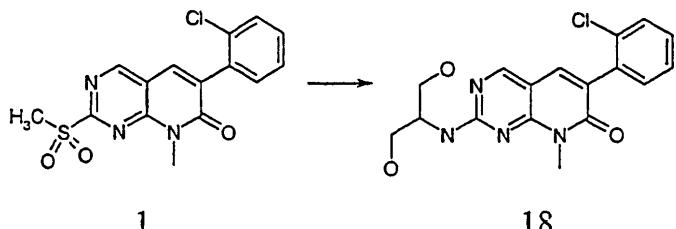
1 - メチル - 2 - ピロリジノン (0.25 mL) 中のスルホン (1) (250 mg, 0.71 mmol) 及び (S) - (+) - イソロイシノール (167 mg, 1.4 mmol) の混合物を 80 で 12 時間攪拌し、次に室温に冷却した。水 (1 mL) を加え、この懸濁液を 30 分間攪拌し、濾過して沈殿物を水で洗浄し、乾燥してメタノールに懸濁した。この懸濁液を再度濾過して乾燥することにより、所望の生成物 (17) 200 mgを得た。質量分析: MH^+ = 386、融点 140.1 ~ 143.6。

【 0 2 1 8 】

実施例 1 8

【 0 2 1 9 】

【化 5 6】



【 0 2 2 0 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン (0.25 mL) 中のスルホン (1) (250 mg, 0.71 mmol) 及びセリノール (130 mg, 1.4 mmol) の混合物を 80 °C で 12 時間攪拌し、次に室温に冷却した。水 (1 mL) を加え、この懸濁液を 30 分間攪拌し、濾過して沈殿物を水で洗浄し、乾燥してメタノールに懸濁した。この懸濁液を再度濾過して乾燥することにより、所望の生成物 (18) 179 mg を得た。質量分析: M H⁺ = 360、融点 155 °C。50

8 ~ 1 5 7 . 3 。

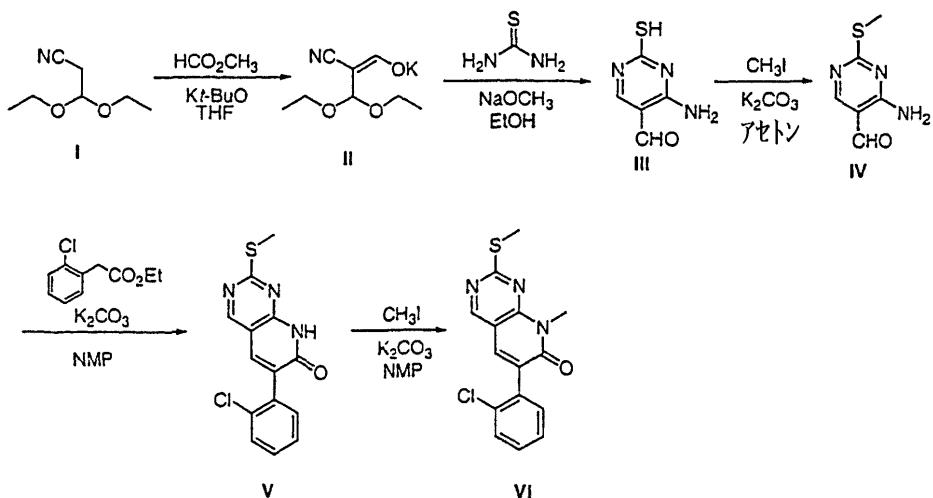
【 0 2 2 1 】

実施例 1 9

本実施例は、6 - (2 - クロロフェニル) - 8 - メチル - 2 - メチルチオ - 8 - ヒドロピリジノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (VI) を製造するための代替方法を説明する。

【 0 2 2 2 】

【 化 5 7 】



10

20

【 0 2 2 3 】

3 , 3 - ジエトキシ - 2 - ホルミルプロピオニトリルカリウム塩 (II) の調製

無水 T H F (1 . 1 L) 中の 3 , 3 - ジエトキシプロパン - ニトリル ((I) 、 2 8 3 . 8 0 g 、 1 . 9 8 mol) 及びギ酸メチル (1 4 8 . 8 0 g 、 2 . 4 8 mol) の攪拌溶液に 1 0 度で、 T H F 中の 1 . 0 M カリウム tert - ブトキシド (2 . 2 L 、 2 . 2 mol) を加えた。 4 5 分の添加の間、温度を 1 0 ~ 1 5 の範囲に維持した。添加後、生じたスラリーを周囲の室温で 2 時間攪拌した。次にヘキサン (4 0 0 mL) を加え、攪拌を更に 2 0 分間続けた。スラリーを濾過して、ケーキを 1 / 1 のヘキサン / T H F で洗浄し、そして真空オーブンで 6 0 度で一晩乾燥した。淡黄褐色の粉末の収量は、 3 0 2 . 5 グラム (7 3 . 0 %) であった。¹ H - N M R (C D₃ O D) は、所望の構造 (II) と一致した。

30

【 0 2 2 4 】

4 - アミノ - 2 - スルファニルピリミジン - 5 - カルバルデヒド (III) の調製

エタノール (9 0 mL) 中のチオ尿素 (9 2 . 8 g 、 1 . 2 2 mol) のスラリーを加熱還流して、激しく攪拌した。このスラリーに、 2 5 % ナトリウムメトキシド / メタノール (8 5 . 5 mL 、 0 . 3 7 mol) 及びエタノール (2 8 5 mL) 中の 3 , 3 - ジエトキシ - 2 - ホルミルプロピオニトリルカリウム塩 (II) (2 2 2 . 2 0 g 、 1 . 0 6 mol) の懸濁液を、還流条件を維持しながら 5 回に分けて 1 0 分間で加えた (あるいは、後者のスラリーは、 5 0 に加熱することにより、添加のための均質な溶液にしてもよい) 。追加のエタノール (1 5 0 mL) を攪拌の促進のために加えた。この濃厚なスラリーは、添加後に鮮黄色になったが、更に 1 時間還流した。次にこの混合物を冷却して、ロータリーエバポレーターで、ほぼ乾燥するまで溶媒を留去した。残渣を水 (9 4 0 mL) に溶解した。 3 0 % 酢酸 (2 8 0 mL) の添加により粗生成物を溶液から沈殿させて、中間フリットの焼結ガラスポートを用いて濾過により単離した。ケーキを水 (8 0 0 mL) で洗浄した。 3 0 分間熱水 (1 L) 中で粉碎し、次に冷却及び濾過することにより精製して、真空オーブン中で 6 0 度で一晩乾燥後、生成物 1 1 8 . 9 グラム (7 2 . 3 %) を鮮黄色の固体として得た (後の調製では、この粉碎は不要であることが証明されている) 。 H P L C によると純度 9 8 . 6 7 % であった。¹ H - N M R (D M S O - d₆) は、所望の構造 (III) と一致した。

40

【 0 2 2 5 】

50

4 - アミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルバルデヒド (IV) の調製

アセトン (1.5 L) 中の 4 - アミノ - 2 - スルファニル - ピリミジン - 5 - カルバルデヒド (III) (100.00 g, 644.4 mmol) 及び 325 メッシュの炭酸カリウム (178.10 g, 1.29 mol) の溶液に、ヨードメタン (128.10 g, 902.2 mol) を穏やかに冷却しながら 20 分かけて滴下により加えた。この混合物を周囲の室温で週末の間、攪拌した。TLC によると (III) が残存したため、追加分のヨードメタン (8 mL) を加え、攪拌を一晩続けた。再度 TLC にかけると、(III) が幾分残存したため、追加のヨードメタンを加え (8 mL)、攪拌を更に 24 時間の間続けた。HPLC により、95.9% の S - アルキル化生成物及び 3.7% の化合物 (III) が示された。ロータリーエバポレーターで、この反応混合物がほぼ乾燥するまで溶媒を留去した。水 (1 L) を残渣に加えて、生成物を濾過により回収して、水 (200 mL) で洗浄した。生成物を真空オープン中で 60 度一晩乾燥した。収量は、103.37 グラム (94.8%) であった。HPLC により 95.8% の (IV) 及び 4.2% の (III) が示された。

【0226】

6 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチルチオ - 8 - ヒドロピリジノ [2,3-d] ピリミジン - 7 - オン (V) の調製

(IV) (10.00 g, 59.1 mmol)、2 - (2 - クロロフェニル) 酢酸エチル (14.40 g, 71.8 mmol)、NMP (115 mL) 及び 325 メッシュの炭酸カリウム (29.00 g, 209.8 mmol) の混合物を 95 度一晩加熱した。反応混合物を冷却して水 (800 mL) で希釈した。生じたスラリーを一晩攪拌して、濾過することにより生成物 (V) を単離した。フィルターケーキを水で洗浄して、真空オープン中で 60 度一晩乾燥した。単離収量は、暗黄褐色の固体 14.9 グラム (83.0%) であった。HPLC により分析すると、純度 98.3% であった。

【0227】

6 - (2 - クロロフェニル) - 8 - メチル - 2 - メチルチオ - 8 - ヒドロピリジノ [2,3-d] ピリミジン - 7 - オン (VI) の調製

(V) (0.25 g, 0.82 mmol)、NMP (5 mL)、炭酸カリウム (0.11 g, 0.82 mmol)、及びヨードメタン (0.14 g, 0.96 mmol) の混合物を窒素下で周囲の室温で一晩攪拌した。水 (15 mL) を加え、攪拌を 24 時間続けた。スラリーを濾過して、フィルターケーキを水 (10 mL) で洗浄した。HPLC によると、純度 97.8% であった。

【0228】

実施例 20

本実施例は、p - 38 (MAP) キナーゼのインビトロ阻害を測定するための測定法プロトコールを説明する。

【0229】

本発明の化合物のインビトロでの p - 38 MAP キナーゼ阻害活性は、Ahn, N.G. ら, J. Biol. Chem. Vol. 266(7), 4220-4227, (1991) に記載された方法を少々修飾して用いて、p - 38 キナーゼによる、³³P - ATP からミエリン塩基性タンパク質 (Myelin Basic Protein) (MBP) への - リン酸の移動を測定することにより求めた。

【0230】

組換え p38 MAP キナーゼのリン酸化型は、E. coli 中で SEK - 1 及び MEKK と共に発現させ、次にニッケルカラムを用いたアフィニティクロマトグラフィーにより精製した。

【0231】

リン酸化 p38 MAP キナーゼは、キナーゼ緩衝液 (20 mM 3-(N-モルホリノ) プロパンスルホン酸、pH 7.2, 25 mM - グリセロールリン酸、5 mM エチレングリコール - ビス (ベータ - アミノエチルエーテル) - N, N, N, N - 四酢酸、1 mM バナジン酸ナトリウム、1 mM ジチオトレイトール、40 mM 塩化マグネシウム) 中に希釈した。DMSO に溶解した試験化合物又は DMSO のみ (対照) を加え、試料を 30 度 10 分

分間インキュベートした。M B P 及び $-^{33}\text{P}$ - A T P を含む基質カクテルの添加により、キナーゼ反応を開始させた。30 で更に20分間インキュベート後、0.75%リン酸を加えることにより、反応を終了させた。次にホスホセルロース膜(ミリポア(Millipore)、ベッドフォード、マサチューセッツ州)を用いて、リン酸化M B P を残留 $-^{33}\text{P}$ - A T P から分離して、シンチレーションカウンター(パッカード(Packard)、メリデン、コネチカット州)を用いて定量した。

【0232】

本発明の化合物は、この測定法において活性であった。本発明の幾つかの化合物のp-38阻害活性(測定されるp-38酵素の50%阻害を引き起こす濃度である、 IC_{50} として表される)は、以下である：

【0233】

【表2】

化合物 # (表1から)	$\text{IC}_{50}, \mu\text{M}$
1	0.052
3	2.196
4	6.266
7	0.0003
8	0.031
10	0.042
11	0.024
12	0.124
13	0.048
18	0.092

【0234】

実施例21

本実施例は、T H P 1 細胞におけるL P S 誘導T N F - 産生の阻害を評価するためのインビトロ測定法を説明する。

【0235】

T N F - 放出を阻害する本発明の化合物の能力は、Blifeldら, Transplantation, 51:4 98-503 (1991)に記載された方法を少々修飾して用いて測定した。

【0236】

(a) T N F 生合成の誘導：

T H P - 1 細胞を培地[15%ウシ胎仔血清、0.02mM 2-メルカプトエタノールを含むR P M I (ギブコB R L (Gibco-BRL)、ゲーサーズバーグ、メリーランド州)]に、 2.5×10^6 細胞/mLの濃度で懸濁し、次に96ウェルプレートに入れた(各ウェルに0.2mLアリコート)。試験化合物は、D M S O に溶解し、次いで最終D M S O 濃度が5%になるように培地で希釈した。試験溶液又はD M S O を含む培地のみ(対照)25 μL アリコートを各ウェルに加えた。細胞は37で30分間インキュベートした。L P S (シグマ(Sigma)、セントルイス、ミズーリ州)をウェルに0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最終濃度で加え、細胞を更に2時間インキュベートした。インキュベーションの最後に、培養上清を回収して、存在するT N F - の量を、後述のようにE L I S A 測定法を用いて測定した。

【0237】

(b) E L I S A 測定法：

存在するヒトT N F - の量は、Reimund, J.M.ら, GUT, Vol. 39(5), 684-689 (1996)に記載される2つの抗T N F - 抗体(2 T N F - H 1 2 及び2 T N F - H 3 4)を用いる特異的捕捉E L I S A 測定法により測定した。

【0238】

10

20

30

40

50

ポリスチレン96ウェルプレートは、PBS中の抗体TNF-H12(10μg/mL)1ウェル当たり50μlでコーティングして、加湿チャンバー中で4℃で一晩インキュベートした。プレートをPBSで洗浄し、次にPBS中の5%脱脂粉乳で室温で1時間プロックして、PBS中の1%BSA(ウシ血清アルブミン)で洗浄した。

【0239】

TNF標準品は、ヒト組換えTNF-αのストック溶液(R&Dシステムズ(R&D System)、ミネアポリス、ミネソタ州)から調製した。測定法における標準品の濃度は、10ng/mLから始めて6回の半対数の段階希釈法で設定した。

【0240】

上記培養上清又はTNF標準品又は培地のみ(対照)の25μLアリコートを、ビオチン化モノクローナル抗体TNF-H34(0.1%BSAを含む、PBS中に2μg/mL)25μLアリコートと混合し、次に各ウェルに加えた。試料は、室温で穏やかに振盪しながら2時間インキュベートし、次いでPBS中の0.1%BSAで3回洗浄した。PBS中に0.416μg/mLペルオキシダーゼ-ストレプトアビジン及び0.1%BSAを含む、ペルオキシダーゼ-ストレプトアビジン(ザイメド(Zymed)、サウスサンフランシスコ、カリフォルニア州)溶液50μlを各ウェルに加えた。試料は、室温で更に1時間インキュベートし、次にPBS中の0.1%BSAで4回洗浄した。O-フェニレンジアミン溶液(0.2Mクエン酸緩衝液、pH4.5中の1μg/mL)O-フェニレンジアミン及び0.03%過酸化水素)50μLを各ウェルに加え、試料を室温で暗所で30分間インキュベートした。試料及び基準の光学密度をそれぞれ450nm及び650nmで読んだ。TNF-α濃度は、使用した濃度に対する450nmの光学密度に関するグラフから求めた。

【0241】

IC₅₀値は、450nm吸光度の最大の半分減少に対応する試験化合物の濃度として定義した。

【0242】

実施例22

本実施例は、マウス(又はラット)におけるLPS誘導TNF-α産生の阻害を評価するためのインピボ測定法を説明する。

【0243】

インピボでTNF-α放出を阻害する本発明の化合物の能力は、Zanettiら、J. Immunol., 148: 1890 (1992)及びSekutら、J. Lab. Clin. Med., 124: 813 (1994)に記載された方法を少々修飾して用いて測定した。

【0244】

18~21グラムの重量のメスのBALB/cマウス(チャールズ・リバー(Charles River)、ホリスター、カリフォルニア州、米国)を1週間順化させた。それぞれマウス8匹を含む群に、0.9%塩化ナトリウム、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.4%ポリソルベート80、0.9%ベンジルアルコールを含む水性ビヒクル(CMCビヒクル)に懸濁若しくは溶解した試験化合物、又はビヒクルのみ(対照群)のいずれかを経口投与した。30分後、マウスにLPS(シグマ(Sigma)、セントルイス、ミズーリ州、米国)20μgを腹腔内注射した。1.5時間後、マウスをCO₂吸入により屠殺して、心臓穿刺術により血液を回収した。血液は、15,600×gで5分間遠心分離することにより清澄化し、血清を清浄なチューブに移して、製造業者のプロトコールによりELISA測定法(バイオソース・インターナショナル(Biosource International)、カマリロ、カリフォルニア州、米国)によりTNF-αの分析を行うまで、-20℃で凍結した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 P 7/02 (2006.01)	A 61 P 7/02
A 61 P 9/04 (2006.01)	A 61 P 9/04
A 61 P 9/10 (2006.01)	A 61 P 9/10 101
A 61 P 11/00 (2006.01)	A 61 P 11/00
A 61 P 11/06 (2006.01)	A 61 P 11/06
A 61 P 13/12 (2006.01)	A 61 P 13/12
A 61 P 15/08 (2006.01)	A 61 P 15/08
A 61 P 19/02 (2006.01)	A 61 P 19/02
A 61 P 19/06 (2006.01)	A 61 P 19/06
A 61 P 19/10 (2006.01)	A 61 P 19/10
A 61 P 25/28 (2006.01)	A 61 P 25/28
A 61 P 27/02 (2006.01)	A 61 P 27/02
A 61 P 27/16 (2006.01)	A 61 P 27/16
A 61 P 29/00 (2006.01)	A 61 P 29/00
A 61 P 31/04 (2006.01)	A 61 P 31/04
A 61 P 31/16 (2006.01)	A 61 P 31/16
A 61 P 31/18 (2006.01)	A 61 P 31/18
A 61 P 31/22 (2006.01)	A 61 P 31/22
A 61 P 33/06 (2006.01)	A 61 P 33/06
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00
A 61 P 35/04 (2006.01)	A 61 P 35/04
A 61 P 37/02 (2006.01)	A 61 P 37/02
A 61 P 37/06 (2006.01)	A 61 P 37/06
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00 111

(72)発明者 チェン , ジャン・ジェフリー

アメリカ合衆国、カリフォルニア 95051、サンタ・クララ、ジュネーブ・ドライブ 332
3

(72)発明者 ダン , ジェームス・パトリック

アメリカ合衆国、カリフォルニア 94022、ロス・アルトス、ポートーラ・コート 270

(72)発明者 ゴールドスタイン , デービッド・マイケル

アメリカ合衆国、カリフォルニア 95138、サンノゼ、ロクスピアグ・コート 5283

(72)発明者 リム , ジュリー・アン

アメリカ合衆国、カリフォルニア 94402、サン・マテオ、タイコンデロガ・ドライブ 23
83

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特表平11-504922(JP,A)

特表平10-509452(JP,A)

米国特許第05945422(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04

A61K 31/519

CAOLD(STN)

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)