

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号  
特許第4606161号  
(P4606161)

(45) 発行日 平成23年1月5日 (2011.1.5)

(24) 登録日 平成22年10月15日 (2010.10.15)

(51) Int.Cl. F I

C O 7 D 401/04

(2006.01)

C O 7 D 401/14

(2006.01)

A 6 1 K 31/444

(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

(2006.01)

A 6 1 K 31/501

(2006.01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 401/14

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/501

C S P

請求項の数 4 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-507465 (P2004-507465)	(73) 特許権者	500049716
(86) (22) 出願日	平成15年5月13日 (2003.5.13)		アムジエン・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2005-530810 (P2005-530810A)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・913
(43) 公表日	平成17年10月13日 (2005.10.13)		20-1789、サウザンド・オークス、
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/015473		ワン・アムジエン・センター・ドライブ (
(87) 国際公開番号	W02003/099808		番地なし)
(87) 国際公開日	平成15年12月4日 (2003.12.4)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成18年1月27日 (2006.1.27)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	60/382,699	(72) 発明者	ドミンゲス, セリア
(32) 優先日	平成14年5月21日 (2002.5.21)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・913
(33) 優先権主張国	米国 (US)		62、サウザンド・オークス、セダークリ
前置審査			フ・コート・963
			最終頁に続く

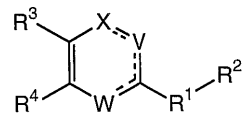
(54) 【発明の名称】 置換複素環式化合物および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式：

【化1】



(ここで、

n は 0、1 または 2 であり；  
R<sup>1</sup> は、0、1 または 2 個のオキソ基で置換されるピペリジンもしくはピロリジンであり、R<sup>1</sup> は R<sup>d</sup> および C<sub>1-4</sub> アルキル R<sup>d</sup> から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基でさらに置換され；

R<sup>2</sup> は、1、2 もしくは 3 個の R<sup>d</sup> 基および 0 もしくは 1 個の R<sup>c</sup> 基で置換される C<sub>1-6</sub> アルキルであり、該置換基は 0、1 もしくは 2 個の R<sup>d</sup> 基で置換され、ここで、R<sup>2</sup> は -C(=O)O ベンジルではなく；並びに -R<sup>1</sup> - R<sup>2</sup> は 3 - ベンジルピペラジン - 1 - イルではなく

R<sup>3</sup> は、R<sup>f</sup> および R<sup>d</sup> から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基で各々置換されるフェニルまたはナフチルであり；

$R^4$  は、 $R^f$  および  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基で各々置換されるピリジンであり；

$R^5$  は、各々の場合独立に、H または両者とも  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基で置換される  $C_{1-8}$  アルキルもしくは  $C_{1-6}$  アルキル  $R^c$  であり；

$R^c$  は、各々の場合独立に、アリール、または、N、O および S から選択される 1、2 もしくは 3 個の原子を含む飽和もしくは不飽和 5、6 もしくは 7 員複素環式環であり、ここで、該環は 0 もしくは 1 個のベンゾ基および 0 もしくは 1 個の、N、O および S から選択される 1、2 もしくは 3 個の原子を含む飽和もしくは不飽和 5、6 もしくは 7 員複素環式環と融合し；あらゆる複素環式環は 0、1 もしくは 2 個のオキソ基で置換され；

$R^d$  は、各々の場合独立に、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、シアノ、 $-C(=O)R^f$ 、 $-C(=O)OR^e$ 、 $-C(=O)NR^gR^g$ 、 $-C(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-OC(=O)NR^gR^g$ 、 $-OC(=O)N(R^h)S(=O)_2R^f$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(=O)R^f$ 、 $-S(=O)_2R^f$ 、 $-S(=O)_2NR^gR^g$ 、 $-S(=O)_2N(R^h)C(=O)R^f$ 、 $-S(=O)_2N(R^h)C(=O)OR^f$ 、 $-S(=O)_2-N(R^h)C(=O)NR^gR^g$ 、 $-NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)C(=O)R^e$ 、 $-N(R^h)C(=O)OR^f$ 、 $-N(R^h)C(=O)NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)C(=NR^g)NR^gR^g$ 、 $-N(R^h)S(=O)_2R^f$  または  $-N(R^h)S(=O)_2NR^gR^g$  であり；

$R^e$  は、各々の場合独立に、水素もしくは  $R^f$  であり；

$R^f$  は、各々の場合独立に、 $R^c$  もしくは  $C_{1-8}$  アルキルであり、これらのいずれかは  $-NR^gR^g$ 、 $-C(=O)OR^i$ 、 $-OR^i$ 、 $-N(R^i)C(=O)R^k$ 、 $-N(R^i)C(=O)OR^i$ 、 $-N(R^i)S(=O)_2R^k$ 、 $-S(=O)_nR^k$ 、シアノ、ハロ、 $-OC_{1-4}$  アルキル  $R^c$ 、 $-S(=O)_nC_{1-4}$  アルキル  $R^c$  および  $R^c$  から選択される 0 - 3 個の置換基で置換され、ここで、 $R^f$  におけるあらゆる  $R^c$  は  $C_{1-8}$  アルキルもしくは  $C_{1-4}$  ハロアルキルでさらに置換されていてもよく；

$R^g$  は、各々の場合独立に、水素、 $R^c$ 、 $C_{1-10}$  アルキルもしくは  $-C_{1-4}$  アルキル  $R^c$  であり、ここで、各々は  $-NR^iR^i$ 、 $-N(R^i)C(=O)R^k$ 、 $-N(R^i)C(=O)OR^k$ 、 $-N(R^i)S(=O)_2R^k$ 、 $-OR^i$ 、 $-S(=O)_nR^k$ 、シアノ、 $C_{1-8}$  アルキルおよび  $C_{1-4}$  ハロアルキルから選択される 0 - 3 個の置換基で置換され；

$R^h$  は、各々の場合独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキルもしくは  $C_{1-4}$  アルキル  $R^c$  であり、これらの各々は  $-NR^iR^i$ 、 $-N(R^i)C(=O)R^k$ 、 $-N(R^i)C(=O)OR^k$ 、 $-N(R^i)S(=O)_2R^k$ 、 $-OR^i$ 、 $-S(=O)_nR^k$ 、シアノ、 $C_{1-8}$  アルキルおよび  $C_{1-4}$  ハロアルキルから選択される 0 - 3 個の置換基で置換され；

$R^i$  は、 $R^k$  もしくは水素であり；

$R^k$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、フェニルもしくはベンジルであり；

V は、 $-N=$  もしくは  $-NR^5-$  であり、但し  $V = -NR^5-$  のとき、 $R^5$  は H ではなく；

W は、 $-N=$  もしくは  $-NR^5-$  であり；並びに

X は、 $C=O$  である）

の化合物またはそれらの医薬適合性の塩。

#### 【請求項 2】

$R^2$  が 1 もしくは 2 個の  $R^d$  基、および、0、1 もしくは 2 個の  $R^d$  基で置換されている、1 個の  $R^c$  基で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで、 $R^2$  は  $-C(=O)O$  ベンジルではなく；並びに、 $-R^1-R^2$  は 3 - ベンジルピペラジン - 1 - イルではない、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

5 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [2 - (R) - イソプロピルアミノ - メチル] - ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4

10

20

30

40

50

- オン；

5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( S ) - イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン；

5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン；

2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 5 - ( 3 - ピニル - フェニル ) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン；

5 - ( 3 - シクロプロピル - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン；

2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン；

2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン；

6 - ( 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - メチル - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン；

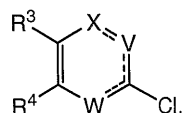
2 - ( 2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - メチル - 6 - [ 2 - ( 1 - フェニル - エチルアミノ ) - ピリジン - 4 - イル ] - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン；

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはそれらの医薬的合成の塩。

【請求項 4】

$R^1$  が二級環窒素を含む  $R^1 - R^2$  を

【化 2】



と反応させる工程を含む、請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は 2002 年 5 月 21 日出願の米国仮出願第 60 / 382,699 号（これは参照してここに組み込まれる）の利益を主張する。

【0002】

発明の背景

本発明は疾患、例えば、TNF-、IL-1、IL-6 および / または IL-8 介在疾患並びに他の疾患、例えば、痛みおよび糖尿病の治療において有用な新規クラスの化合物を含む。特に、本発明の化合物は炎症を伴う疾患または状態の予防および治療に有用である。本発明はそのような化合物の調製において有用な中間体および方法にも関する。

【背景技術】

【0003】

インターロイキン - 1 ( IL - 1 ) および腫瘍壊死因子 ( TNF - ) は、単球およびマクロファージを含む様々な細胞が多くの炎症性刺激（例えば、リポ多糖 - LPS）または外部細胞ストレス（例えば、浸透圧性ショックおよび過酸化物質）に応答して分泌する前炎症性サイトカインである。

【0004】

基底レベルを上回る TNF- および / または IL-1 のレベルの上昇は、関節リウマ

10

20

30

40

50

チ；パジェット病；骨粗鬆症；多発性骨髄腫；ブドウ膜炎；急性および慢性骨髄性白血病；膵臓細胞破壊；骨関節炎；リウマチ性脊椎炎；痛風性関節炎；炎症性腸疾患；成人呼吸促進症候群（ARDS）；乾癬；クローン病；アレルギー性鼻炎；潰瘍性大腸炎；アナフィラキシー；接触性皮膚炎；喘息；筋変性症；悪疫質；ライター症候群；I型およびII型糖尿病；骨再吸収疾患；移植片対宿主反応；虚血性再灌流傷害；アテローム性動脈硬化症；脳外傷；多発性硬化症；大脳マラリア；敗血症；敗血症性ショック；毒素ショック症候群；発熱、並びに感染による筋肉痛を含む多くの疾患状態の介在または悪化に関連付けられている。HIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス（CMV）、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルス（HSV-1、HSV-2を含む）、および帯状疱疹もTNF-によって悪化する。

10

#### 【0005】

TNF-は頭部外傷、脳卒中、および虚血において役割を果たすことが報告されている。例えば、頭部外傷の動物モデル（ラット）において、挫傷脳半球でTNF-レベルが上昇した（Shohamiら、J. Cereb. Blood Flow Metab. 14, 615（1994））。中大脳動脈が塞がれた虚血のラットモデルにおいて、TNF-のTNF-mRNAのレベルが上昇した（Feursteinら、Neurosci. Lett. 164, 125（1993））。ラット皮質へのTNF-の投与は毛細血管における大量の好中球堆積および小血管における付着を生じることが報告されている。TNF-は他のサイトカイン（IL-1、IL-6）の浸潤およびケモカインの浸潤をも促進し、これらは梗塞領域への好中球浸潤を促進する（Feurstein, S 20  
troke 25, 1481（1994））。TNF-はII型糖尿病において役割を果たすともみなされている（Endocrinol. 130, 43-52, 1994；およびEndocrinol. 136, 1474-1481, 1995）。

#### 【0006】

TNF-は特定ウイルスのライフサイクルおよびそれらに關与する疾患状態の促進において役割を果たすものと思われる。例えば、単球によって分泌されるTNF-は慢性的に感染したT細胞クローンにおけるHIV発現レベルの上昇を誘導した（Clouseら、J. Immunol. 142, 431（1989））。Lahdevirtaら（Am. J. Med. 85, 289（1988））は皮質のHIV関連状態および筋肉劣化におけるTNF-の役割を考察した。

30

#### 【0007】

TNF-は炎症のサイトカインカスケードの上流に位置する。その結果、TNF-のレベルの上昇は他の炎症性および炎症誘発性サイトカイン、例えば、IL-1、IL-6、およびIL-8のレベルの上昇を導き得る。

#### 【0008】

基底レベルを上回るIL-1のレベルの上昇は、関節リウマチ；骨粗鬆症；リウマチ性脊椎炎；痛風性関節炎；炎症性腸疾患；成人呼吸促進症候群（ARDS）；乾癬；クローン病；潰瘍性大腸炎；アナフィラキシー；筋変性症；悪疫質；ライター症候群；I型およびII型糖尿病；骨再吸収疾患；虚血性再灌流傷害；アテローム性動脈硬化；脳外傷；多発性硬化症；敗血症；敗血症性ショック；および毒素ショック症候群を含む多くの疾患状態の介在または悪化に関連付けられている。TNF-阻害に感受性であるウイルス、例えば、HIV-1、HIV-2、HIV-3もIL-1による影響を受ける。

40

#### 【0009】

TNF-およびIL-1は膵臓細胞破壊および糖尿病において役割を果たすものと思われる。膵臓細胞はインシュリンを産生し、これは血糖ホメオスタシスの仲介に役立つ。膵臓細胞の変質はしばしばI型糖尿病を伴う。膵臓細胞の機能異常はII型糖尿病の患者において生じ得る。II型糖尿病はインシュリンに対する機能的抵抗性を特徴とする。さらに、II型糖尿病はしばしば血漿グルカゴンのレベルの上昇および肝臓グルコース産生速度の増加も伴う。グルカゴンはインシュリンによる肝臓糖新生の阻害を緩和する調節ホルモンである。グルカゴン受容体は肝臓、腎臓および脂肪組織に見出されている

50

。したがって、グルカゴンアンタゴニストは血漿グルカゴンレベルの低下に有用である（WO 97 / 1 6 4 4 2、参照してその全体がここに組み込まれる）。グルカゴン受容体と拮抗することにより、肝臓におけるインシュリン応答性が改善され、それにより糖新生が減少し、かつ肝臓グルコース産生速度が低下するものと考えられる。

#### 【 0 0 1 0 】

動物における関節リウマチモデルにおいて、IL - 1 の複数回の関節内注射が急性かつ破壊形態の関節炎を導いている（Chandrasekharら、Clinical Immunol Immunopathol . 5 5 , 3 8 2 ( 1 9 9 0 ) ）。培養リウマチ様滑液細胞を用いる研究において、IL - 1 はTNF - よりも強力なストロメライシンの誘導物質である（Firestein, Am . J . Pathol . 1 4 0 , 1 3 0 9 ( 1 9 9 2 ) ）。局所注射の部位で、好中球、リンパ球、および単球遊出が観察されている。この遊出はケモカイン（例えば、IL - 8 ）の誘導および接着分子の上方調節のためである（Dinarello, Eur . Cytokine Netw . 5 , 5 1 7 - 5 3 1 ( 1 9 9 4 ) ）。 10

#### 【 0 0 1 1 】

IL - 1 は特定ウイルスのライフサイクルの促進においても役割を果たすものと思われる。例えば、慢性的に感染したマクロファージ株におけるHIV発現のサイトカイン誘導増加がIL - 1 産生における同時かつ選択的増加に関連付けられている（Folksら、J . Immunol . 1 3 6 , 4 0 ( 1 9 8 6 ) ）。Beutlerら（J . Immunol . 1 3 5 3 9 6 9 ( 1 9 8 5 ) ）は悪疫質におけるIL - 1 の役割を考察した。Baracosら（New Eng . J . Med . 3 0 8 , 5 5 3 ( 1 9 8 3 ) ）は筋変性症におけるIL - 1 の役割を考察した。 20

#### 【 0 0 1 2 】

関節リウマチにおいて、IL - 1 およびTNF - の両者は滑膜細胞および軟骨細胞を誘導してコラゲナーゼおよび中性プロテアーゼを産生し、これが関節内での組織破壊を導く。関節炎のモデル（ラットおよびマウスにおけるコラーゲン誘導関節炎（CIA））において、CIA誘導の前後のいずれかのTNF - の関節内投与は関節炎発症の促進およびその疾患のより重篤な過程を導いた（Brahmら、Lymphokine Cytokine Res . 1 1 , 2 5 3 ( 1 9 9 2 ) ；およびCooper, Clin . Exp . Immunol . 8 9 8 , 2 4 4 ( 1 9 9 2 ) ）。 30

#### 【 0 0 1 3 】

IL - 8 は、喘息、炎症性腸疾患、乾癬、成人呼吸促進症候群、心臓および腎臓再灌流傷害、血栓症並びに糸球体腎炎を含むがこれらに限定されるものではない、炎症または傷害（例えば、虚血）部位への大量の好中球浸潤にIL - 8 の走化性が介在する多くの疾患状態の悪化および／または発症に関連付けられている。好中球に対する走化性効果に加えて、IL - 8 は好中球を活性化する能力も有する。したがって、IL - 8 のレベルの低下は好中球浸潤の減少につながり得る。

#### 【 0 0 1 4 】

TNF - の効果を遮断するのに幾つかのアプローチが採用されている。アプローチの1つは、TNF - 介在疾患状態の動物モデルにおいて効力を示している、TNF - の可溶性受容体（例えば、TNFR - 5 5 またはTNFR - 7 5 ）の使用を含む。TNF - に特異的なモノクローナル抗体、c A 2 を用いてTNF - を中和する第2のアプローチは、関節リウマチの第II相ヒト試験において腫大関節数の改善を示している（Feldmannら、Immunological Reviews , pp . 1 9 5 - 2 2 3 ( 1 9 9 5 ) ）。これらのアプローチはタンパク質分離または受容体拮抗作用のいずれかによってTNF - およびIL - 1 の効果を遮断する。 40

#### 【 0 0 1 5 】

US 5 , 1 0 0 , 8 9 7 （参照してその全体がここに組み込まれる）は、ピリミジノン環窒素原子の1つが置換フェニルメチルまたはフェニルエチル基で置換されている、アンギオテンシンIIアンタゴニストとして有用なピリミジノン化合物を記載する。 50

## 【 0 0 1 6 】

US 5, 162, 325 (参照してその全体がここに組み込まれる)は、ピリミジノン環窒素原子の1つが置換フェニルメチル基で置換されている、アンギオテンシンIIアンタゴニストとして有用なピリミジノン化合物を記載する。

## 【 0 0 1 7 】

EP 481448 (参照してその全体がここに組み込まれる)は、ピリミジノン環窒素原子の1つが置換フェニル、フェニルメチルまたはフェニルエチル基で置換されている、アンギオテンシンIIアンタゴニストとして有用なピリミジノン化合物を記載する。

## 【 0 0 1 8 】

CA 2, 020, 370 (参照してその全体がここに組み込まれる)は、ピリミジノン環窒素原子の1つが置換ビフェニル脂肪族炭化水素基で置換されている、アンギオテンシンIIアンタゴニストとして有用なピリミジノン化合物を記載する。

10

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【 0 0 1 9 】

発明の簡単な説明

本発明は疾患、例えば、TNF-、IL-1、IL-6および/またはIL-8介在疾患並びに他の疾患、例えば、痛みおよび糖尿病の予防および治療において有用な新規クラスの化合物を含む。特に、本発明の化合物は炎症を伴う疾患または状態の予防および治療に有用である。したがって、本発明はそれらの化合物を含有する医薬組成物、本発明の化合物および組成物を用いる、TNF-、IL-1、IL-6および/またはIL-8介在疾患、例えば、炎症、痛みおよび糖尿病の予防および治療方法、並びに本発明の化合物の調製に有用な中間体および方法も含む。

20

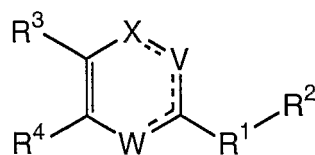
## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 2 0 】

本発明の化合物は以下の一般構造によって表される：

## 【 0 0 2 1 】

## 【化3】



30

## 【 0 0 2 2 】

前記は単に本発明の特定の側面を要約するものであり、いかなる方法であっても本発明を限定しようとするものでも、そのように解釈されるべきものでもない。ここで引用される全ての特許および他の刊行物は参照してそれらの全体がここに組み込まれる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

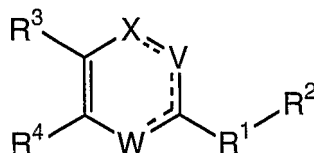
## 【 0 0 2 3 】

発明の詳細な説明

本発明によると、式：

## 【 0 0 2 4 】

## 【化4】



50



$i$ )  $C(=O)OR^k$ 、 $-N(R^i)S(=O)_2R^k$ 、 $-OR^i$ 、 $-S(=O)_nR^k$ 、シアノ、 $C_1-8$  アルキルおよび  $C_1-4$  ハロアルキルから選択される 0 - 3 個の置換基で置換され；

$R^h$  は、各々の場合独立に、水素、 $C_1-8$  アルキルもしくは  $C_1-4$  アルキル  $R^c$  であり、これらの各々は  $-NR^iR^i$ 、 $-N(R^i)C(=O)R^k$ 、 $-N(R^i)C(=O)OR^k$ 、 $-N(R^i)S(=O)_2R^k$ 、 $-OR^i$ 、 $-S(=O)_nR^k$ 、シアノ、 $C_1-8$  アルキルおよび  $C_1-4$  ハロアルキルから選択される 0 - 3 個の置換基で置換され；

$R^i$  は、 $R^k$  もしくは水素であり；

$R^k$  は、 $C_1-6$  アルキル、フェニルもしくはベンジルであり；

$V$  は、 $-N=$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CR^6=$ 、 $C=O$ 、 $C=S$  もしくは  $C=NR^7$  であり；

$W$  は、 $-N=$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CR^6=$ 、 $C=O$ 、 $C=S$  もしくは  $C=NR^7$  であり；  
並びに

$X$  は、 $-N=$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CR^6=$ 、 $C=O$ 、 $C=S$  もしくは  $C=NR^7$  であり；  
ここで、 $V$ 、 $W$  および  $X$  によって表される  $-NR^5-$ 、 $C=O$ 、 $C=S$  もしくは  $C=NR^7$  基の総数は 0 もしくは 2 でなければならず；および少なくとも 1 つの  $V$ 、 $W$  および  $X$  は  $N$  原子を含む。

#### 【0025】

別の実施態様においては、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $V$  が  $-N=$  であり； $W$  が  $-N=$  もしくは  $-CR^6=$  であり；および  $X$  が  $-N=$  もしくは  $-CR^6=$  である。

#### 【0026】

別の実施態様においては、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $V$  が  $C=O$ 、 $C=S$  もしくは  $C=NR^7$  であり； $W$  が  $-N=$  もしくは  $-CR^6=$  であり；および  $X$  が  $-NR^5-$  である。

#### 【0027】

別の実施態様においては、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $V$  が  $-NR^5-$  であり； $W$  が  $-N=$  もしくは  $-CR^6=$  であり、および  $X$  が  $C=O$ 、 $C=S$  もしくは  $C=NR^7$  である。

#### 【0028】

下位実施態様 A：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^1$  が  $N$ 、 $O$  および  $S$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の原子を含む飽和もしくは不飽和 5、6 もしくは 7 員環であり、該環はベンゾ基と融合していてもよく、および 0、1 もしくは 2 個のオキソ基で置換されており、ここで、 $R^1$  は  $R^d$  および  $C_1-4$  アルキル  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基でさらに置換されている。

#### 【0029】

下位実施態様 B：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^1$  が  $N$ 、 $O$  および  $S$  から選択される 1、2 もしくは 3 個の原子を含む飽和もしくは不飽和 5、6 もしくは 7 員環であり、該環はベンゾ基と融合していてもよく、および 0、1 もしくは 2 個のオキソ基で置換されており、ここで、 $R^1$  は  $R^d$  および  $C_1-4$  アルキル  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基でさらに置換されている。

#### 【0030】

下位実施態様 C：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^1$  が 1 もしくは 2 個の  $N$  原子並びに  $O$  および  $S$  から選択される 0 もしくは 1 個の原子を含む飽和もしくは不飽和 5、6 もしくは 7 員環であり、該環はベンゾ基と融合していてもよく、および 0、1 もしくは 2 個のオキソ基で置換されており、ここで、 $R^1$  は  $R^d$  および  $C_1-4$  アルキル  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基でさらに置換されている。

#### 【0031】

下位実施態様 D：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せ

10

20

30

40

50



て、 $R^1$  が 1 もしくは 2 個の N 原子を含み、および 0、1 もしくは 2 個のオキソ基で置換されている飽和もしくは不飽和 5、6 もしくは 7 員環であり、ここで、 $R^1$  は  $R^d$  および  $C_{1-4}$  アルキル  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基でさらに置換されている。

【0032】

下位実施態様 E：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^1$  が 1 もしくは 2 個の N 原子を含む飽和もしくは不飽和 5 もしくは 6 員環である。

【0033】

下位実施態様 F：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^1$  が 1 個の N 原子を含む飽和 5 もしくは 6 員環である。

10

【0034】

下位実施態様 G：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^1$  がピペリジンもしくはピロリジンである。

【0035】

下位実施態様 H：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^2$  が 1、2 もしくは 3 個の  $R^d$  基、および、0、1 もしくは 2 個の  $R^d$  基で置換されている、0 もしくは 1 個の  $R^c$  基で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで、 $R^2$  は -C(=O)O ベンジルではなく；並びに、- $R^1$  -  $R^2$  は 3 - ベンジルピペラジン - 1 - イルではなく；並びに、 $R^3$  および  $R^4$  が両者とも 4 - メチルフェニルである場合、- $R^1$  -  $R^2$  は 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イルではない。

20

【0036】

下位実施態様 I：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^2$  が 1 もしくは 2 個の  $R^d$  基、および、0、1 もしくは 2 個の  $R^d$  基で置換されている、1 個の  $R^c$  基で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで、 $R^2$  は -C(=O)O ベンジルではなく；並びに、- $R^1$  -  $R^2$  は 3 - ベンジルピペラジン - 1 - イルではない。

【0037】

下位実施態様 J：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^2$  が 1、2 もしくは 3 個の  $R^d$  基で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり；ここで、 $R^3$  および  $R^4$  は両者とも 4 - メチルフェニルではない。

30

【0038】

下位実施態様 K：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^2$  が 1 もしくは 2 個の  $R^d$  基で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0039】

下位実施態様 L：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^2$  が -OR<sup>e</sup> および -NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup> から選択される 1 個の基並びに 0 もしくは 1 個の  $R^d$  基で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0040】

下位実施態様 M：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^2$  が -( $C_{1-3}$  アルキル)O( $C_{1-5}$  アルキル)もしくは-( $C_{1-3}$  アルキル)-NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup> である。

40

【0041】

下位実施態様 N：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^3$  が  $R^f$  および  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている  $R^c$  である。

【0042】

下位実施態様 O：別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^3$  が  $R^f$  および  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されているアリールであり；ただし、 $R^3$  および  $R^4$  上の置換された  $R^c$  基の総数は各々 0 もしくは 1 である。

50

## 【 0 0 4 3 】

下位実施態様 P : 別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^3$  が  $R^f$  および  $R^d$  から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されているフェニルであり；ただし、 $R^3$  および  $R^4$  上の置換された  $R^c$  基の総数は各々 0 もしくは 1 である。

## 【 0 0 4 4 】

下位実施態様 Q : 別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^3$  がハロおよび  $CF_3$  から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されているフェニルである。

## 【 0 0 4 5 】

下位実施態様 R : 別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^3$  がナフチルである。

## 【 0 0 4 6 】

下位実施態様 S : 別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^3$  が  $R^f$  および  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されているアリールであり；並びに  $R^4$  が N、O および S から選択される 1、2 もしくは 3 個の原子を含む飽和もしくは不飽和 5、6 もしくは 7 員複素環式環であり、ここで、該環は 0 もしくは 1 個のベンゾ基および、N、O および S から選択される 1、2 もしくは 3 個の原子を含む、0 もしくは 1 個の飽和もしくは不飽和 5、6 もしくは 7 員複素環式環と融合し；いずれの複素環式環も 0、1 もしくは 2 個のオキソ基で置換され；前記のものは  $R^f$  および  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基で置換され；ただし、 $R^3$  および  $R^4$  上の置換された  $R^c$  基の総数は各々 0 もしくは 1 である。

## 【 0 0 4 7 】

下位実施態様 T : 別の実施態様においては、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^4$  が、1 - フェニルエチルアミノを含まない、 $R^f$  および  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている  $R^c$  であり；ただし、 $R^3$  および  $R^4$  上の置換された  $R^c$  基の総数は各々 0 もしくは 1 である。

## 【 0 0 4 8 】

下位実施態様 U : 別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^4$  が N、O および S から選択される 1、2 もしくは 3 個の原子を含む飽和もしくは不飽和 5、6 もしくは 7 員複素環式環であり、ここで、該環は 0 もしくは 1 個のベンゾ基および、N、O および S から選択される 1、2 もしくは 3 個の原子を含む、0 もしくは 1 個の飽和もしくは不飽和 5、6 もしくは 7 員複素環式環と融合し；いずれの複素環式環も 0、1 もしくは 2 個のオキソ基で置換され；前記のものは  $R^f$  および  $R^d$  から選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基で置換され；ただし、 $R^3$  および  $R^4$  上の置換された  $R^c$  基の総数は各々 0 もしくは 1 である。

## 【 0 0 4 9 】

下位実施態様 V : 別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^4$  が 1 もしくは 2 個の N 原子を含む飽和 6 員複素環式環である。

## 【 0 0 5 0 】

下位実施態様 W : 別の実施態様において、上記もしくは下記実施態様のいずれとも併せて、 $R^4$  がピリジンもしくはピリミジンである。

## 【 0 0 5 1 】

上述のように、上記実施態様および下位実施態様は列挙される他の実施態様および下位実施態様と共に用いることができる。下記表は幾つかの実施態様の組合せの非排他的、非限定的なリストである：

## 【 0 0 5 2 】

10

20

30

40

【表 1】

実施態様	V	W	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1001	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	H	N	T
1002	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	H	N	V
1003	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	H	Q	T
1004	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	H	Q	V
1005	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	H	R	T
1006	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	H	R	V
1007	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	L	N	T

実施態様	V	W	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1008	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	L	N	V
1009	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	L	Q	T
1010	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	L	Q	V
1011	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	L	R	T
1012	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	L	R	V
1013	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	M	N	T
1014	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	M	N	V
1015	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	M	Q	T
1016	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	M	Q	V
1017	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	M	R	T
1018	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	A	M	R	V
1019	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	H	N	T
1020	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	H	N	V
1021	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	H	Q	T
1022	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	H	Q	V
1023	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	H	R	T
1024	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	H	R	V
1025	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	L	N	T
1026	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	L	N	V
1027	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	L	Q	T
1028	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	L	Q	V
1029	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	L	R	T
1030	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	L	R	V
1031	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	M	N	T
1032	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	M	N	V
1033	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	M	Q	T
1034	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	M	Q	V
1035	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	M	R	T

10

20

30

40

実施態様	V	W	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1036	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	B	M	R	V
1037	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	H	N	T
1038	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	H	N	V
1039	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	H	Q	T
1040	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	H	Q	V
1041	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	H	R	T
1042	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	H	R	V
1043	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	L	N	T
1044	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	L	N	V
1045	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	L	Q	T
1046	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	L	Q	V
1047	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	L	R	T
1048	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	L	R	V
1049	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	M	N	T
1050	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	M	N	V
1051	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	M	Q	T
1052	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	M	Q	V
1053	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	M	R	T
1054	-NR <sup>5</sup> -	-N=	C=O	F	M	R	V
1055	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	H	N	T
1056	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	H	N	V
1057	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	H	Q	T
1058	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	H	Q	V
1059	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	H	R	T
1060	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	H	R	V
1061	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	L	N	T
1062	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	L	N	V
1063	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	L	Q	T

10

20

30

40

実施態様	V	W	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1064	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	L	Q	V
1065	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	L	R	T
1066	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	L	R	V
1067	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	M	N	T
1068	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	M	N	V
1069	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	M	Q	T
1070	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	M	Q	V
1071	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	M	R	T
1072	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	A	M	R	V
1073	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	H	N	T
1074	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	H	N	V
1075	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	H	Q	T
1076	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	H	Q	V
1077	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	H	R	T
1078	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	H	R	V
1079	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	L	N	T
1080	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	L	N	V
1081	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	L	Q	T
1082	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	L	Q	V
1083	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	L	R	T
1084	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	L	R	V
1085	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	M	N	T
1086	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	M	N	V
1087	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	M	Q	T
1088	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	M	Q	V
1089	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	M	R	T
1090	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	B	M	R	V
1091	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	H	N	T

10

20

30

40

実施態様	V	W	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1092	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	H	N	V
1093	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	H	Q	T
1094	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	H	Q	V
1095	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	H	R	T
1096	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	H	R	V
1097	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	L	N	T
1098	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	L	N	V
1099	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	L	Q	T
1100	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	L	Q	V
1101	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	L	R	T
1001	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	L	R	V
1002	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	M	N	T
1003	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	M	N	V
1004	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	M	Q	T
1005	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	M	Q	V
1006	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	M	R	T
1007	-NR <sup>5</sup> -	-CR <sup>6</sup> =	C=O	F	M	R	V
1008	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	H	N	T
1009	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	H	N	V
1010	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	H	Q	T
1011	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	H	Q	V
1012	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	H	R	T
1013	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	H	R	V
1014	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	L	N	T
1015	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	L	N	V
1016	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	L	Q	T
1017	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	L	Q	V
1018	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	L	R	T

10

20

30

40

実施態様	V	W	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1019	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	L	R	V
1020	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	M	N	T
1021	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	M	N	V
1022	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	M	Q	T
1023	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	M	Q	V
1024	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	M	R	T
1025	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	A	M	R	V
1026	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	H	N	T
1027	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	H	N	V
1028	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	H	Q	T
1029	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	H	Q	V
1030	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	H	R	T
1031	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	H	R	V
1032	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	L	N	T
1033	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	L	N	V
1034	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	L	Q	T
1035	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	L	Q	V
1036	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	L	R	T
1037	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	L	R	V
1038	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	M	N	T
1039	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	M	N	V
1040	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	M	Q	T
1041	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	M	Q	V
1042	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	M	R	T
1043	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	B	M	R	V
1044	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	H	N	T
1045	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	H	N	V
1046	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	H	Q	T

10

20

30

40



実施態様	V	W	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1047	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	H	Q	V
1048	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	H	R	T
1049	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	H	R	V
1050	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	L	N	T
1051	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	L	N	V
1052	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	L	Q	T
1053	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	L	Q	V
1054	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	L	R	T
1055	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	L	R	V
1056	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	M	N	T
1057	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	M	N	V
1058	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	M	Q	T
1059	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	M	Q	V
1060	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	M	R	T
1061	C=O	-CR <sup>6</sup> =	-NR <sup>5</sup> -	F	M	R	V

10

20

## 【 0 0 5 3 】

別の実施態様においては、化合物は以下から選択される：

5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( R ) - イソプロピルアミノ - メチル ) -  
ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4  
- オン；

5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( S ) - イソプロピルアミノ - メチル ) -  
ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4  
- オン；

5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリ  
ジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン  
；

2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル -  
6 - ピリジン - 4 - イル - 5 - ( 3 - ビニル - フェニル ) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン  
；

5 - ( 3 - シクロプロピル - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル )  
- ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン -  
4 - オン；

2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル -  
6 - ピリジン - 4 - イル - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン；

2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル -  
5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリジン - 4 - オン；

6 - ( 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - メトキシメチル - ピロリジン -  
1 - イル ) - 3 - メチル - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン；

2 - ( 2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - メチル - 6 - [ 2 - ( 1 -  
フェニル - エチルアミノ ) - ピリジン - 4 - イル ] - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン  
- 4 - オン；

30

40

50

1 - ( 2 R - ヒドロキシ - プロピル ) - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;

1 - ( 2 S - ヒドロキシ - プロピル ) - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;

1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;

イソプロピル - [ 1 - ( 6 - ナフタレン - 2 - イル - 5 - ピリジン - 4 - イル - ピリダジン - 3 - イル ) - ピロリジン - 2 - イルメチル ] - アミン ;

6 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ( 2 - ナフチル ) - 4 - ( 4 - ピリジル ) - ヒドロピリジン - 2 - オン ;

6 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - ( メチルエチル ) ピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ( 2 - ナフチル ) - 4 - ( 4 - ピリジル ) ヒドロピリジン - 2 - オン ;

3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - [ 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジニル ] - 1 - メチル - 4 - ( 4 - ピリジル ) - ヒドロピリジン - 2 - オン ;

[ ( 1 R ) - ベンジル - 2 - ( 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 6 ' - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 , 1 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - 2 H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 1 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ;

1 - { ( 2 R ) - アミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;

1 - { ( 2 R ) - イソプロピルアミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;

[ ( 1 S ) - ベンジル - 2 - ( 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 6 ' - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 , 1 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - 2 H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 1 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ;

1 - { ( 2 S ) - アミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;

1 - { ( 2 S ) - イソプロピルアミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;

{ 2 - [ 3 - ( 1 - メチル - 5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - [ 4 , 4 ' ] ビピリジニル - 2 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - エチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ;

6 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - プロピル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ビピリジニル - 2 - オン ;

6 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ビピリジニル - 2 - オン ;

{ 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - [ 4 , 4 ' ] ビピリジニル - 2 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - エチル ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ;

6 - [ 1 - ( 2 - アミノ - エチル ) - ピロリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ビピリジニル - 2 - オン ;

5 - クロロ - 6 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ビピリジニル - 2 - オン ;

6 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - メチル -

10

20

30

40

50

3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - 4 [ 4 , 4 ' ] ビピリジニル - 2 - オン ; および  
3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - メチル - 6 - ( 2 - { [ ( メチルエチル ) アミノ ]  
メチル } ピロリジニル ) - 4 - ( 4 - ピリジル ) ヒドロピリジン - 2 - オン。

【 0 0 5 4 】

本発明の別の側面は、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物および医薬適合性の担体を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 5 5 】

本発明の別の側面は、炎症の予防および治療方法であって、有効量の、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 5 6 】

本発明の別の側面は、哺乳動物における関節リウマチ、パジェット病、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎、急性もしくは慢性骨髄性白血病、脾臓 細胞破壊、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸促進症候群 ( A R D S )、乾癬、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触性皮膚炎、喘息、筋変性症、悪疫質、ライター症候群、I 型糖尿病、II 型糖尿病、骨再吸収疾患、移植片対宿主反応、アルツハイマー病、脳卒中、心筋梗塞、虚血性再灌流傷害、アテローム性動脈硬化症、脳外傷、多発性硬化症、大脳マラリア、敗血症、敗血症性ショック、毒素ショック症候群、発熱、H I V - 1、H I V - 2、H I V - 3、サイトメガロウイルス ( C M V )、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルスもしくは帯状疱疹乾癬による筋肉痛の治療方法であって、有効量の、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 5 7 】

本発明の別の側面は、T N F - および I L - 1 のいずれかもしくは両者の血漿濃度を低下させる方法であって、有効量の、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 5 8 】

本発明の別の側面は、I L - 6 および I L - 8 のいずれかもしくは両者の血漿濃度を低下させる方法であって、有効量の、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 5 9 】

本発明の別の側面は、哺乳動物における糖尿病の予防もしくは治療方法であって、有効量の、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物を投与してグルカゴンアンタゴニスト効果を生じることを含む方法に関する。

【 0 0 6 0 】

本発明の別の側面は、哺乳動物における疼痛障害の予防もしくは治療方法であって、有効量の、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 6 1 】

本発明の別の側面は、哺乳動物においてプロスタグランジン産生を減少させる方法であって、有効量の、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 6 2 】

本発明の別の側面は、哺乳動物においてシクロオキシゲナーゼ酵素活性を低下させる方法であって、有効量の、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物を投与することを含む方法に関する。別の実施態様においては、シクロオキシゲナーゼ酵素は C O X - 2 である。

【 0 0 6 3 】

本発明の別の側面は、哺乳動物においてシクロオキシゲナーゼ酵素活性を低下させる方法であって、有効量の上記医薬組成物を投与することを含む方法に関する。別の実施態様においては、シクロオキシゲナーゼ酵素は C O X - 2 である。

【 0 0 6 4 】

10

20

30

40

50

本発明の別の側面は、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物を含有する医薬の製造に関する。

【0065】

本発明の別の側面は、有効量の、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物を投与することを含む炎症の治療のための医薬の製造に関する。

【0066】

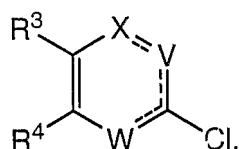
本発明の別の側面は、有効量の、上記実施態様のいずれか 1 つによる化合物を投与することを含む、哺乳動物における関節リウマチ、パジェット病、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎、急性もしくは慢性骨髄性白血病、脾臓 細胞破壊、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸促進症候群 (ARDS)、乾癬、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触性皮膚炎、喘息、筋変性症、悪疫質、ライター症候群、I 型糖尿病、II 型糖尿病、骨再吸収疾患、移植片対宿主反応、アルツハイマー病、脳卒中、心筋梗塞、虚血性再灌流傷害、アテローム性動脈硬化症、脳外傷、多発性硬化症、大脳マラリア、敗血症、敗血症性ショック、毒素ショック症候群、発熱、HIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス (CMV)、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルスもしくは帯状疱疹乾癬による筋肉痛の治療のための医薬の製造に関する。

【0067】

本発明の別の側面は、上記実施態様による化合物の製造方法であって、 $R^1$  が第 2 の環窒素を含有する  $R^1 - R^2$  を

【0068】

【化 5】



と反応させる工程を含む方法に関する。

【0069】

本発明による化合物は、一般には、幾つかの非対称中心を有することができ、かつ、典型的には、ラセミ混合物の形態で表される。本発明はラセミ混合物、部分的ラセミ混合物並びに別々の鏡像異性体およびジアステレオマーを包含することが意図される。

【0070】

本明細書および請求の範囲は (時折、マーカッシュ群と呼ばれる) 「... および... から選択される」 および 「は... または... である」という言葉遣いを用いる種のリストを含む。この言葉遣いが本明細書において用いられるとき、他に言明されない限り、それが意味するところは全体としてのその群、またはそれらの単一のメンバーのいずれか、またはそれらの下位群のいずれかが含まれることである。この言葉遣いの使用は単に労力を省くためであり、いかなる方法であっても必要に応じた個々の要素または下位群の排除を制限しようとするものではない。

【0071】

他に指定されない限り、以下の定義が本明細書および請求の範囲において見出される用語に適用される：

「アリール」はフェニルもしくはナフチル基を意味し、ここで、フェニルは  $C_{3-4}$  シクロアルキル架橋で融合していてもよい。

【0072】

「ベンゾ基」は、単独で、もしくは組合せで、二価の基  $C_4H_4=$  を意味し、その代表の 1 つは  $-CH=CH-CH=CH-$  であり、これは、別の環に隣接結合するとき、ベンゼン様環、例えば、テトラヒドロナフチレン、インドール等を形成する。

## 【 0 0 7 3 】

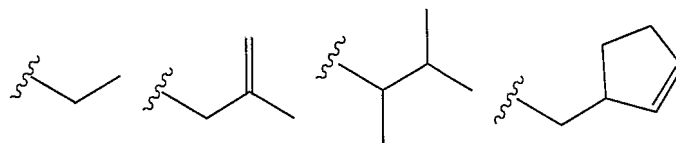
「C<sub>1</sub> - アルキル」は、C<sub>1</sub> から C<sub>8</sub> 個の炭素原子を分岐、環状もしくは直線関係またはその3者のあらゆる組合せで含むアルキル基を意味する。本項において説明されるアルキル基は二重もしくは三重結合を含んでいてもよい。

## 【 0 0 7 4 】

C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルの例には、これらに限定されるものではないが、以下のものが含まれる：

## 【 0 0 7 5 】

## 【 化 6 】



10

## 【 0 0 7 6 】

「ハロゲン」および「ハロ」は、F、Cl、BrおよびIから選択されるハロゲン原子を意味する。

## 【 0 0 7 7 】

「C<sub>1</sub> - ハロアルキル」は、アルキル鎖に結合するいずれかの数 - 少なくとも1つ - の水素原子がF、Cl、BrもしくはIで置換されている、上で説明されたアルキル基を意味する。

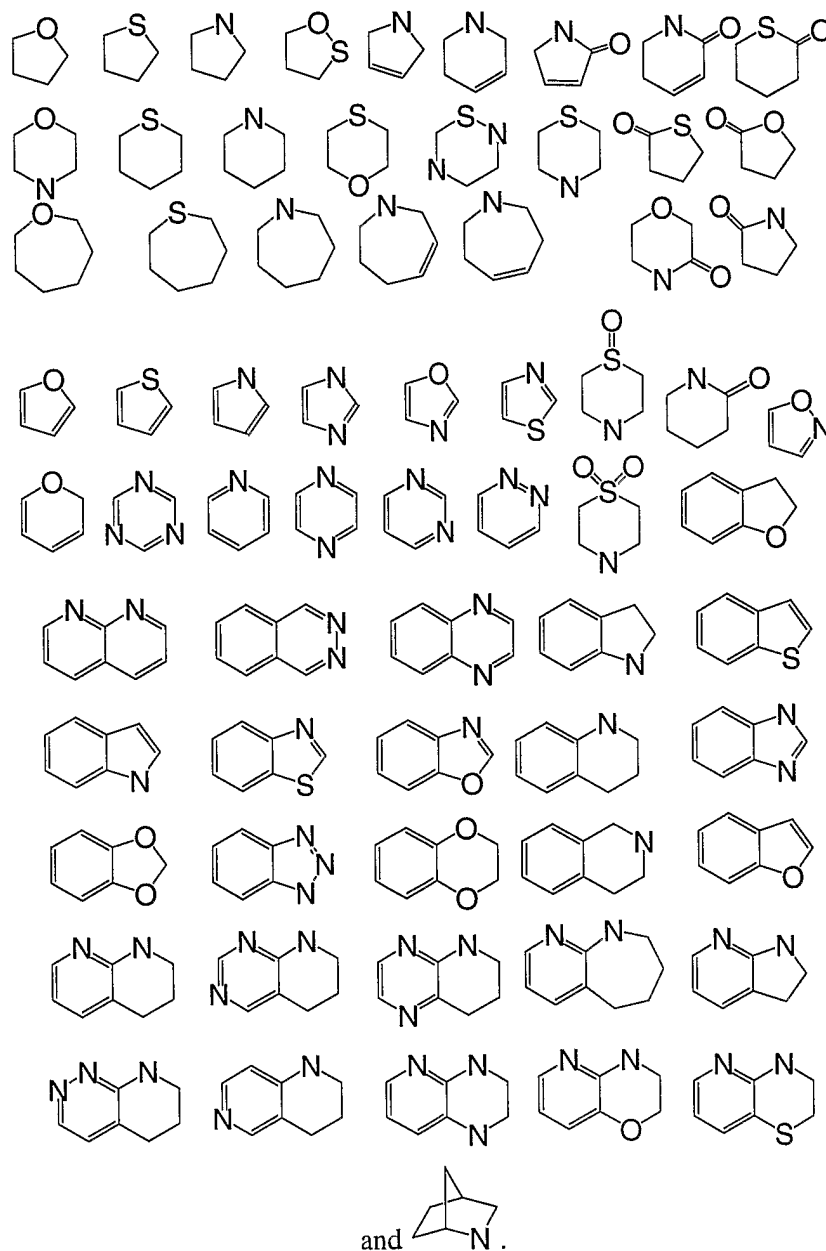
20

## 【 0 0 7 8 】

「複素環」は、少なくとも1つの炭素原子並びに、N、OおよびSから選択される、少なくとも1つの他の原子を含有する環を意味する。請求の範囲において見出すことができる複素環の例には、これらに限定されるものではないが、以下のものが含まれる：

## 【 0 0 7 9 】

## 【化 7】



10

20

30

## 【0080】

「医薬適合性の塩」は、通常的手段によって調製され、かつ当業者が公知である塩を意味する。「薬理学的に許容し得る塩」には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、リンゴ酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、サリチル酸、安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸等を含むがこれらに限定されるものではない、無機および有機酸の塩基性塩が含まれる。本発明の化合物がカルボキシ基のような酸性官能性を含むとき、カルボキシ基の適切な医薬適合性のカチオン対は当業者に公知であり、それにはアルカリ、アルカリ土類、アンモニウム、四級アンモニウムカチオン等が含まれる。「薬理学的に許容し得る塩」のさらなる例については、下記および *Berge*, *J. Pharm. Sci.* 66: 1 (1977) を参照のこと。

40

## 【0081】

「脱離基」は、一般には、求核試薬、例えば、アミン、チオールまたはアルコール求核試薬によって容易に置換可能な基を指す。そのような脱離基は当該技術分野において公知である。そのような脱離基の例には、これらに限定されるものではないが、N-ヒドロキ

50

シスクシンイミド、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール、ハライド、トリフレート、トシレート等が含まれる。適切である場合に、好ましい脱離基がここで示される。

【 0 0 8 2 】

「保護基」は、一般には、選択された反応性基、例えば、カルボキシ、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト等が望ましくない反応、例えば、求核、求電子、酸化、還元等を受けることを防ぐために用いられる、当該技術分野において公知の基を指す。適切である場合に、好ましい保護基がここで示される。アミノ保護基の例には、これらに限定されるものではないが、アラルキル、置換アラルキル、シクロアルケニルアルキルおよび置換シクロアルケニルアルキル、アリル、置換アリル、アシル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、シリル等が含まれる。アラルキルの例には、これらに限定されるものではないが、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アシルアミノ、アシル等で場合により置換されていてもよいベンジル、オルトメチルベンジル、トリチルおよびベンズヒドリル、並びに塩、例えば、ホスホニウムおよびアンモニウム塩が含まれる。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、インダニル、アントラセニル、9 - ( 9 - フェニルフルオレニル )、フェナントレニル、デュレニル等が含まれる。好ましくは 6 - 10 個の炭素原子を有する、シクロアルケニルアルキルもしくは置換シクロアルケニルアルキル基の例には、これらに限定されるものではないが、シクロヘキセニルメチル等が含まれる。適切なアシル、アルコキシカルボニルおよびアラルコキシカルボニル基には、ベンジロキシカルボニル、t - ブトキシカルボニル、イソ - ブトキシカルボニル、ベンゾイル、置換ベンゾイル、ブチリル、アセチル、トリ - フルオロアセチル、トリ - クロロアセチル、フタロイル等が含まれる。保護基の混合物を同じアミノ基の保護に用いることができ、例えば、一級アミノ基をアラルキル基およびアラルコキシカルボニル基の両者によって保護することができる。アミノ保護基はそれらが結合する窒素原子を有する複素環式環、例えば、1, 2 - ビス ( メチレン ) ベンゼン、フタルイミジル、スクシンイミジル、マレイミジル等を形成することもでき、これらの複素環基は隣接するアリールおよびシクロアルキル環をさらに含むことができる。加えて、これらの複素環基は、ニトロフタルイミジルのように一、二もしくは三置換されていてもよい。アミノ基は、酸付加塩、例えば、塩酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の形成により、望ましくない反応、例えば、酸化に対して保護することもできる。多くのアミノ保護基はカルボキシ、ヒドロキシおよびメルカプト基の保護にも適する。例えば、アラルキル基。アルキル基、例えば、tert - ブチルはヒドロキシおよびメルカプト基の保護に適する基でもある。

【 0 0 8 3 】

シリル保護基は、1 以上のアルキル、アリールおよびアラルキル基で場合により置換されたケイ素原子である。適切なシリル保護基には、これらに限定されるものではないが、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、ジメチルフェニルシリル、1, 2 - ビス ( ジメチルシリル ) ベンゼン、1, 2 - ビス ( ジメチルシリル ) エタンおよびジフェニルメチルシリルが含まれる。アミノ基のシリル化はモノ - もしくはジ - シリルアミノ基をもたらし。アミノアルコール化合物のシリル化はN, N, O - トリ - シリル誘導体を導き得る。シリルエーテル官能基からのシリル官能基の除去は、例えば、金属水酸化物もしくはフッ化アンモニウム試薬を用いる、別の反応工程としての、またはアルコール基との反応の間のその場での処理によって容易に達成することができる。適切なシリル化剤は、例えば、塩化トリメチルシリル、塩化tert - ブチル - ジメチルシリル、塩化フェニルジメチルシリル、塩化ジフェニルメチルシリルまたはそれらのイミダゾールもしくはDMFとの組合せ生成物である。アミンのシリル化およびシリル保護基の除去のための方法は当業者に公知である。対応するアミノ酸、アミノ酸アミドもしくはアミノ酸エステルからこれらのアミン誘導体を調製する方法は、アミノ酸 / アミノ酸エステルもしくはアミノアルコール化学を含む有機化学の当業者に公知である。

【 0 0 8 4 】

保護基はその分子の残りの部分に影響を及ぼさない条件下で除去する。これらの方法は

10

20

30

40

50

当該技術分野において公知であり、加水分解、水素化分解等が含まれる。好ましい方法は、パラジウム付着炭素を適切な溶媒系、例えば、アルコール、酢酸等もしくはそれらの混合液中で用いる水素化分解による保護基の除去、例えば、ベンジルオキシカルボニル基の除去を含む。t-ブトキシカルボニル保護基は、無機もしくは有機酸、例えば、HClもしくはトリフルオロ酢酸を適切な溶媒系、例えば、ジオキサンもしくは塩化メチレン中で用いて除去することができる。生じるアミノ塩を容易に中和して遊離アミンを得ることができる。カルボキシ保護基、例えば、メチル、エチル、ベンジル、tert-ブチル、4-メトキシフェニルメチル等は、当業者に公知の加水分解および水素化分解条件下で除去することができる。

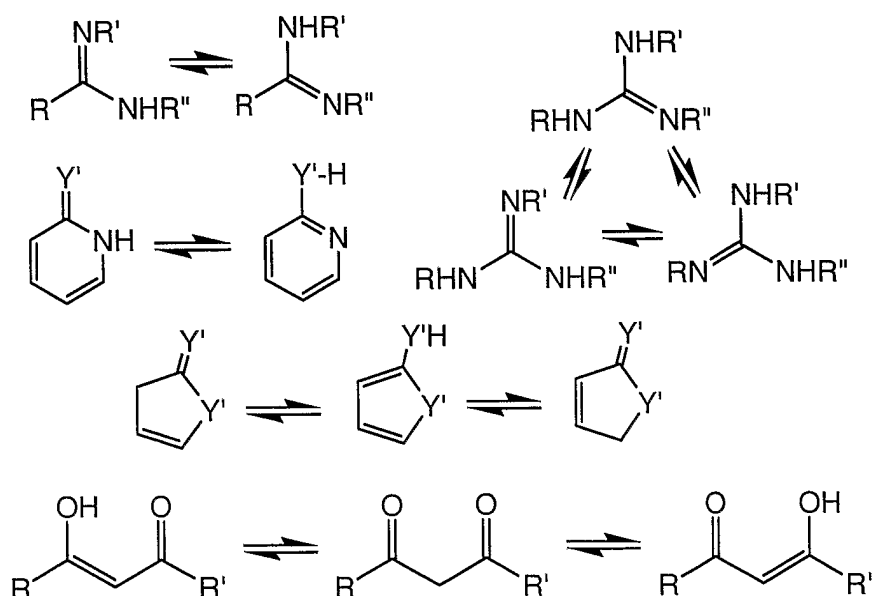
【0085】

10

本発明の化合物は互変位性形態で存在し得る基、例えば、環状および非環式アミジンおよびグアニジン基、ヘテロ原子置換ヘテロアリール基 ( $Y' = O, S, NR$ ) 等を含むことができることに注意しなければならない、これは以下の例で説明され：

【0086】

【化8】



20

30

【0087】

1つの形態がここで命名され、説明され、示され、および/または請求されるものの、全ての互変位性形態がそのような名称、説明、表示および/または請求に本質的に含まれることが意図される。

【0088】

本発明の化合物のプロドラッグも本発明によって考慮される。プロドラッグは、そのプロドラッグの患者への投与の後、イン・ビボ生理学的作用、例えば、加水分解、代謝等によって本発明の化合物に化学的に修飾される活性もしくは不活性化合物である。プロドラッグの製造および使用に關与する適合性および技術は当業者に公知である。エステルを含むプロドラッグの一般的な考察については、Svensson and Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) および Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985) を参照のこと。マスキングされたカルボキシレートアニオンの例には様々なエステル、例えば、アルキル (例えば、メチル、エチル)、シクロアルキル (例えば、シクロヘキシル)、アラキル (例えば、ベンジル、p-メトキシベンジル)、およびアルキルカルボニルオキシアルキル (例えば、ピバロイルオキシメチル) が含まれる。アミンはアリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスキングされており、これはイン・ビボでエステラーゼによって開裂し、遊離薬物およびホルムアルデヒドを放出する (Bundgaard

40

50



J. Med. Chem. 2503 (1989) )。その上、酸性NH基を含む薬物、例えば、イミダゾール、イミド、インドール等はN - アシルオキシメチル基でマスキングされている (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985) )。ヒドロキシ基はエステルおよびエーテルとしてマスキングされている。EP 039,051 (Sloan and Little, 4/11/81) はマンニヒ・ベースのヒドロキサム酸プロドラッグ、それらの調製および使用を開示する。

【0089】

「サイトカイン」は、特にそれが免疫系の細胞間または炎症応答に関与する細胞間の相互作用の調節に関係するとき、他の細胞の機能に影響を及ぼす分泌タンパク質を意味する。サイトカインの例には、これらに限定されるものではないが、インターロイキン1 (IL - 1)、好ましくは、IL - 1、インターロイキン6 (IL - 6)、インターロイキン8 (IL - 8) およびTNF、好ましくは、TNF - (腫瘍壊死因子 - ) が含まれる。

10

【0090】

「TNF、IL - 1、IL - 6、および/またはIL - 8介在疾患または疾患状態」は、TNF、IL - 1、IL - 6、および/またはIL - 8がTNF、IL - 1、IL - 6、および/またはIL - 8それ自体として直接、またはTNF、IL - 1、IL - 6、および/またはIL - 8誘導の、放出される別のサイトカインによって役割を果たすすべての疾患状態を意味する。例えば、IL - 1が主要な役割を果たすがIL - 1の産生または作用がTNFの結果である疾患状態には、TNFが介在するものと考えられる。

20

【0091】

本発明による化合物は以下の方法の1つ以上に従って合成することができる。これらの一般手順は非特定の立体化学を有する化合物の調製に関するものとして示されることに注意されたい。しかしながら、そのような手順は、一般には、特定の立体化学、例えば、特定の基に関する立体化学が(S)もしくは(R)である化合物に適用可能である。加えて、一方の立体化学(例えば、(R))を有する化合物は、しばしば、公知の方法を用いて、例えば、本発明により、反対の立体化学(すなわち、(S))を有するものの生成に利用することができる。

【0092】

4(3H) - ピリミジノン:

30

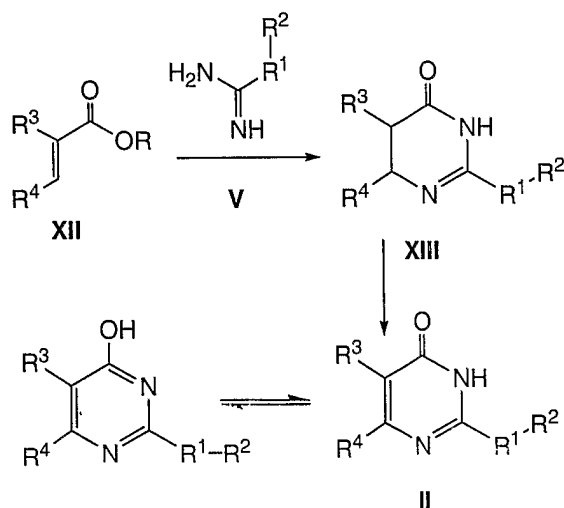
4(3H) - ピリミジノンII (もしくはその互変異性体、4 - ヒドロキシ - ピリミジン) の合成のため、スキーム1に示されるアプローチに従うことができる(合成方法の総説については、: D. J. Brown, Heterocyclic Compounds: the Pyrimidines、前出を参照のこと)。このアプローチは、アクリル酸エステルXIIおよびアミジンVを環化した後、生じるジヒドロピリミジノンXIIを酸化してIIを得ることを含む。

【0093】

スキーム1

【0094】

【化 9】



10

【0095】

2 - 置換 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 4 - ピリジル ) - 4 - ヒドロキシ - ピリミジン II の合成 ( スキーム 2 ) のため、4 - フルオロフェニル酢酸とのピリジン - 4 - カルボキサルデヒドの縮合およびそれに続くエステル化によって二置換アクリル酸エステル XII を好都合に調製することができる。XII は様々なアミジン V と高温で反応させることができる。XII から II への変換のための脱水素剤としては、硝酸ナトリウム / 酢酸が適切である。

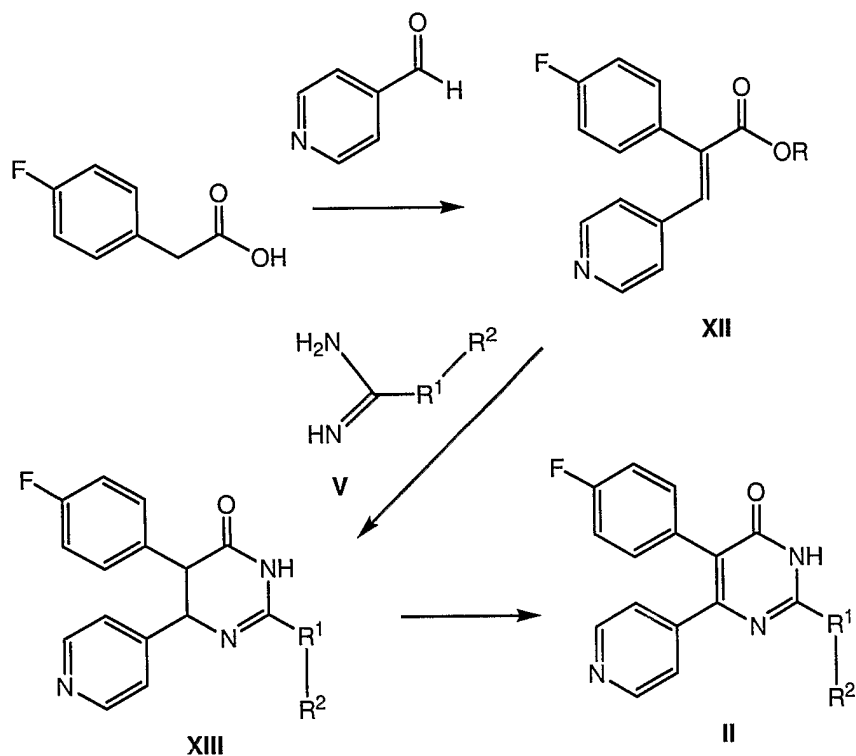
20

【0096】

スキーム 2

【0097】

【化 10】



30

40

【0098】

50

したがって、出発物質を適切に選択することにより、 $R^4$ が $R^4$ の定義内にある他のヘテロアリール環のいずれかであるさらなる式I Iの化合物を得ることができる。そのような出発物質には、これらに限定されるものではないが、2-メチルピリジン-4-カルボキサルデヒド、2,6-ジメチルピリジン-4-カルボキサルデヒド(Mathes and Sauermilch, Chem. Ber. 88, 1276-1283 (1955))、キノリン-4-カルボキサルデヒド、ピリミジン-4-カルボキサルデヒド、6-メチルピリミジン-4-カルボキサルデヒド、2-メチルピリミジン-4-カルボキサルデヒド、2,6-ジメチルピリミジン-4-カルボキサルデヒド(Bredereckら, Chem. Ber. 97, 3407-3417 (1964))が含まれる。2-ニトロピリジン-4-カルボキサルデヒドの使用は、2-ニトロ-4-ピリジル基で表される $R^4$ を有する式I Iの誘導体を導く。ニトロからアミノ基への触媒還元でI Iの2-アミノ-4-ピリジル誘導体を得られる。スキーム2に示されるアプローチは他のアリール酢酸の使用に適用することができ、これは異なるアリール基を $R^3$ として有する式I Iの化合物を導く。

【0099】

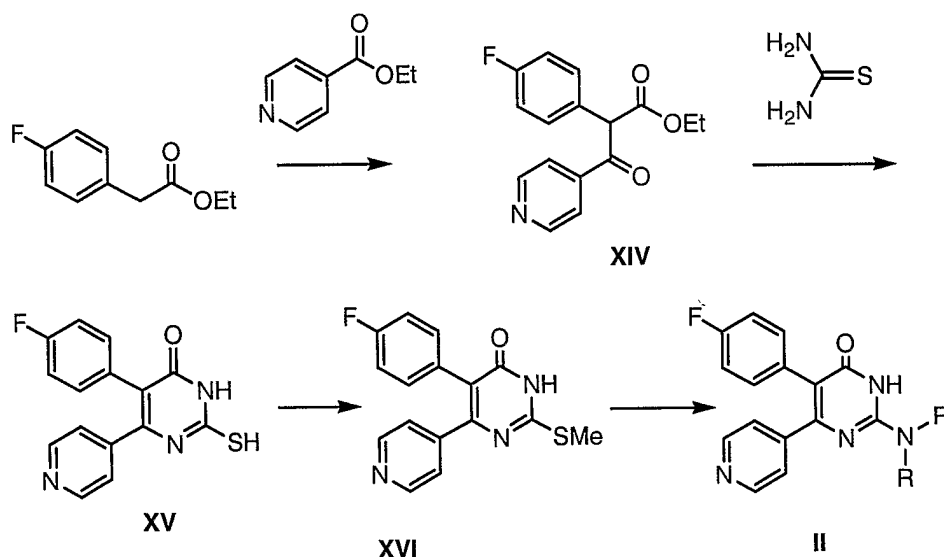
ピリミジノンI I ( $R^1 = H$ )は、例えば、アルキルハライド、例えば、ヨウ化メチルもしくは臭化エチルとの適切な塩基、例えば、炭酸カリウム等の存在下における反応によって、N-3位で置換することができる。

【0100】

スキーム3

【0101】

【化11】



【0102】

5,6-ジアリール-4-ヒドロキシ-ピリミジンを導く別のアプローチ(スキーム3)は、チオ尿素を用いてb-ケトエステルXIVを環化し、チオウラシル誘導体XVを得ることを含む。XVはXVIにS-モノメチル化することができる。一級および二級アミンとのXVIの反応で2-アミノ置換4-ヒドロキシピリミジンI Iが得られる。

【0103】

スキーム3は $R^4$ が4-ピリジルである合成を示すが、このアプローチは、出発物質を適切に選択することにより、 $R^4$ の定義の範囲内にある他のヘテロアリール環のいずれにも等しく適用することができる。そのような出発物質には、これらに限定されるものではないが、エチル2-メチルイソニコチネート(Efimovsky and Rumpf, Bull. Soc. Chim. FR. 648-649 (1954))、メチルピリミジ

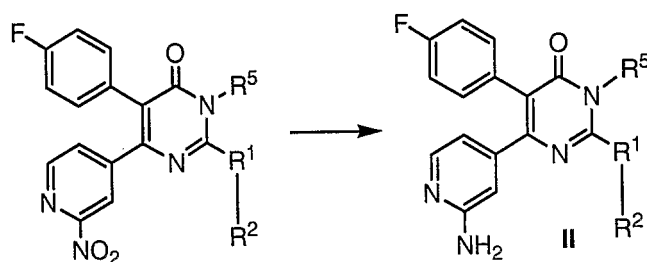
ン - 4 - カルボキシレート、メチル 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキシレート、メチル 6 - メチルピリミジン - 4 - カルボキシレートおよびメチル 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - カルボキシレート (Sakasisra, Heterocycles 13, 235 (1978)) が含まれる。同様に、スキーム 3 のように、メチル 2 - ニトロイソニコチネート (Stanonis, J. Org. Chem. 22, 475 (1957)) をアリール酢酸エステルと反応させた後、チオ尿素を用いて生じる - ケトエステルを環化することができる。引き続きニトロ基のアミノ基への触媒還元で、 $R^4$  が 2 - アミノ - 4 - ピリジル基で表されるピリミジノン II が得られる (スキーム 4)。

【0104】

スキーム 4

【0105】

【化12】



【0106】

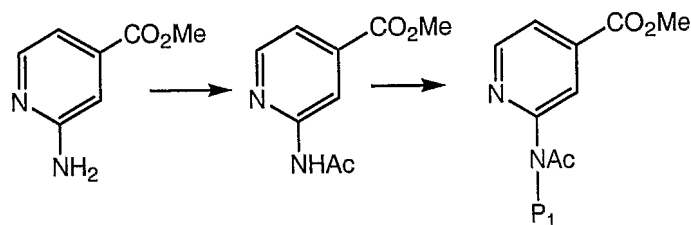
さらに、メチル 2 - アセトアミドイソニコチネート (スキーム 5) を、アミド窒素を、例えば、tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル基 (Benneche, Acta Chem. Scand. B42 384 - 389 (1988))、tert - ブチルジメチルシリル基、ベンジルオキシメチル基、ベンジル基等 ( $P_1$ ) で適切に保護した後に、スキーム 3 と同様に反応させることができる。

【0107】

スキーム 5

【0108】

【化13】



【0109】

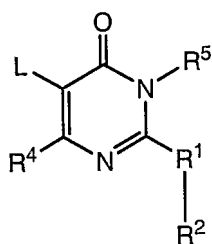
適切な試薬 (例えば、 $P_1$  が tert - ブチルジメチル - シリルオキシメチルである場合、フッ化テトラブチルアンモニウム) を用いて生じるピリミジン II の保護基  $P_1$  を除去することで、2 - アセトアミド - 4 - ピリジル基で表される  $R^4$  を有するピリミジノン II が導かれる。もちろん、スキーム 3 で示される手順においてエチル p - フルオロフェニルアセテートをあらゆるアルキルアリールアセテートで置換することができ、これは異なる  $R^3$  アリール置換基を有する式 II の化合物をもたらす。

【0110】

さらなるプロセスにおいては、XVII の適切な誘導体 (L は脱離基、例えば、ハロゲン基等である) を適切なアリール等価物とカップリングさせることにより、ピリミジノン II を調製することができる。

【 0 1 1 1 】

【 化 1 4 】



XVIII

10

【 0 1 1 2 】

そのようなアリール／ヘテロアリール・カップリングは当業者に公知であり、触媒の存在下における第2化合物の反応性誘導体、例えば、ハロゲノ誘導体との反応のための有機金属成分を含む。これらの有機金属種はピリミジノンによってもたらすことができ、この場合、アリール成分が反応性ハロゲン等価物を提供するか、またはそのピリミジノンが有機金属アリール成分との反応のための反応性5 - ハロゲノ誘導体の形態であってもよい。したがって、XVII (L = Br, I) の5 - ブロモおよび5 - ヨード誘導体をアリールアルキルスズ化合物、例えば、トリメチルスチルベンゼンと不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中、パラジウム触媒、例えば、二塩化ジ(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)の存在下で処理することができる。(Petersら, J. Heterocyclic Chem. 27, 2165 - 2173, (1990)。その代わりに、XVIIのハロゲン誘導体を、リチウム化に続いて、例えば、塩化トリブチルスチルと反応させることによってトリアルキルスズ誘導体(L = Bu<sub>3</sub>Sn)に変換することができ、次に、アリールハライドと触媒の存在下で反応させることができる(Sandosham and Undheim, Acta Chem, Scand. 43, 684 - 689 (1989))。両アプローチはR<sup>1</sup>がアリールおよびヘテロアリール基によって表されるピリミジンIIを導く。

20

【 0 1 1 3 】

文献(Kabbe, Lieb. Ann. Chem. 704, 144 (1967); ドイツ特許第1271116号(1968))において報告され、かつスキーム6に示されるように、ナトリウムメトキシドの存在下におけるシアノピリジンとアリールアセチルエステル、例えば、エチルフェニルアセテートとの反応によって5 - アリール - 2, 6 - ジピリジル - 4 (3H) ピリミジンを一工程合成で調製することができる。

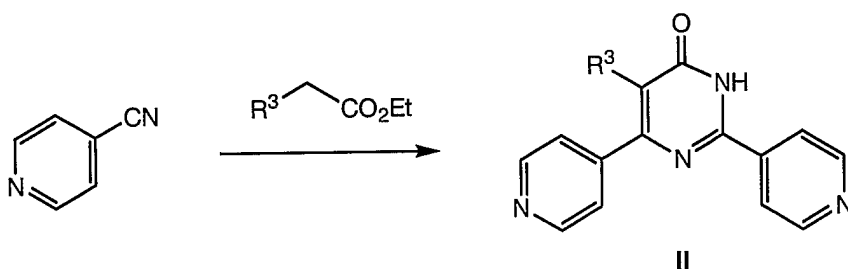
30

【 0 1 1 4 】

スキーム 6

【 0 1 1 5 】

【 化 1 5 】



40

【 0 1 1 6 】

スキーム7においては、例えば、メチルチオ中間体XXXIをアミンNHR<sub>2</sub>と、例えば、その混合物を好ましくは100℃を上回る温度で、より好ましくは150 - 210

50

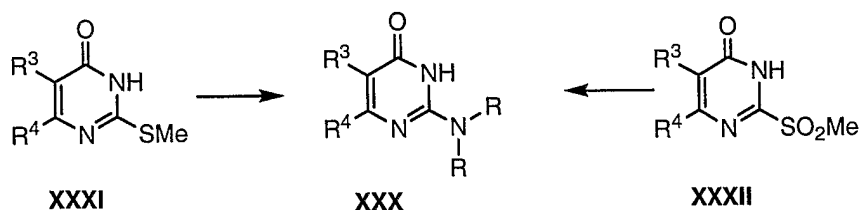
で加熱することによって反応させることにより、式XXXの本発明の化合物を容易に調製することができる。その代わりに、メチルスルホニル中間体XXXIIをアミンNHRと、例えば、その混合物を40℃を上回る温度、より好ましくは50 - 210℃で加熱することによって反応させることにより、式XXXの化合物を容易に調製することができる。

【0117】

スキーム7

【0118】

【化16】



10

【0119】

式NHRのアミンは商業的に入手可能であるか、または商業的に入手可能な出発物質から当業者が容易に調製することができる。例えば、アミド、ニトロもしくはシアノ基を還元条件、例えば、水素化アルミニウムリチウムのような還元剤の存在下において還元して対応するアミンを形成することができる。アミノのアルキル化およびアシル化は当該技術分野において公知である。キラルおよびアキラル置換アミンは、アミノ酸およびアミノ酸アミド（例えば、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル等で置換されたグリシン、アラニン等）から、当該技術分野において公知の方法、例えば、H. Brunner, P. Hankofer, U. Holzinger, B. Treittinger and H. Schoenenberger, Eur. J. Med. Chem. 25, 35-44, 1990; M. Freiburger and R. B. Hasbrouck, J. Am. Chem. Soc. 82, 696-698, 1960; Dornow and Fust, Chem. Ber. 87, 984, 1954; M. Kojima and J. Fujita, Bull. Chem. Soc. Jpn. 55, 1454-1459, 1982; W. Wheeler and D. O' Bannon, Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals XXXI, 306, 1992; および S. Davies, N. Garrido, O. Ichihara and I. Walters, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1153, 1993を用いて調製することができる。

20

30

【0120】

ピリドン:

スキーム8に示されるように、2(1H)-ピリドンIIIへの適切な経路は、不飽和ケトンXXIIと十分に反応性の置換アセトアミドとの塩基の存在下での環化反応((El-Rayyes and Al-Hajjar, J. Heterocycl. Chem. 21, 1473 (1984))およびそれに続く脱水素を含む。

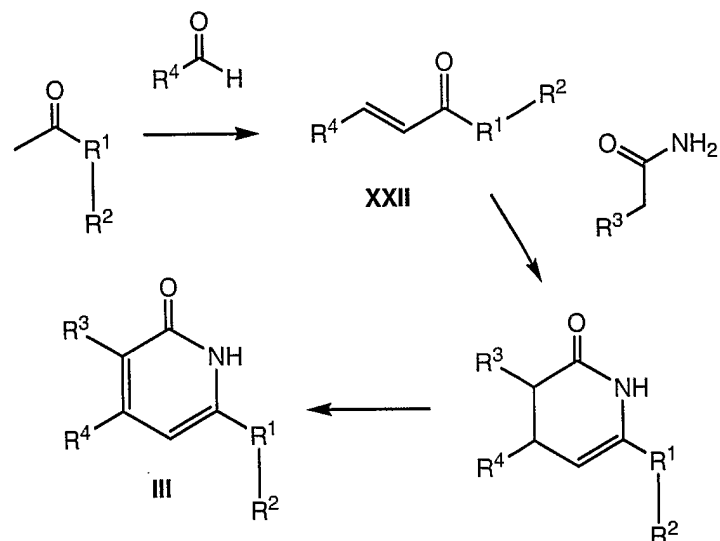
40

【0121】

スキーム8

【0122】

【化 17】



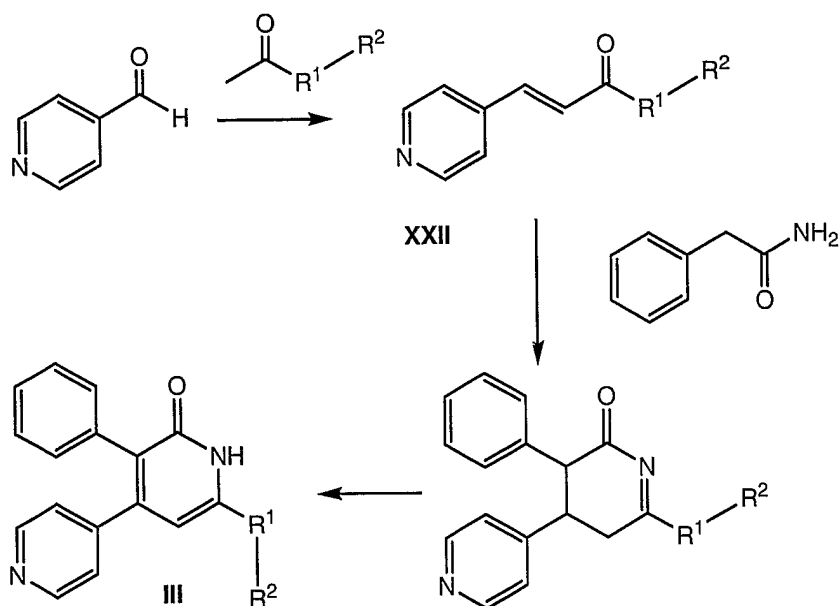
10

スキーム 9

【 0 1 2 3 】

【化 18】

20



30

【 0 1 2 4 】

40

したがって（スキーム 9）、ピリジン - 4 - カルボキサルデヒドもしくは他のヘテロ芳香族カルボキサルデヒド様ピリミジン - 4 - カルボキサルデヒドまたはキノリン - 4 - カルボキサルデヒドをアセチルアリアル、アセチルヘテロアリアルもしくはアセチルシクロアルキル誘導体とピペリジン / 酢酸の存在下、高温で反応させる（Bayer and Hartmann, Arch. Pharm. (Webiheim) 324, 815 (1991)）ことに加えて、ピナコロン（ $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）と水酸化ナトリウムの存在下で反応させ、不飽和ケトン XXII（もしくは対応するヘテロ芳香族 - 4 - カルボキサルデヒドから類似のケトン）を得ることができる。次に、XXII とフェニルアセトアミドとのナトリウムエトキシドの存在下での反応が 3, 4 - ジヒドロピリドンを経して構造 III の 6 - 置換 3 - フェニル - 4 - (ヘテロアリアル) - 2 (1H) -

50

ピリドンを導き得る。

【 0 1 2 5 】

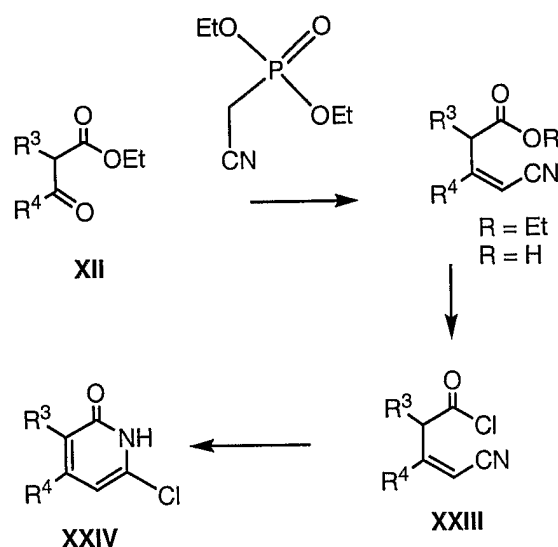
スキーム 10 においては、6 - クロロ - 2 ( 1 H ) - ピリドン XXIV、6 位でのさらなる修飾のための多目的中間体につながる実現可能な経路が示される。このアプローチ ( G . Simchen , Chem . Ber . 103 , 389 - 397 ( 1970 ) ) は、不飽和  $\alpha$  - シアノカルボン酸塩化物 XXIII の塩化水素の存在下における XXIV への変換に基づく。

【 0 1 2 6 】

スキーム 10

【 0 1 2 7 】

【 化 19 】



【 0 1 2 8 】

XXIV とアンモニア ( Katritzky and Rachwal , J . Heterocyclic Chem . 32 , 1007 ( 1995 ) )、一級および二級アミンとの反応は 2 - アミノ置換ピリドン III を導く。

【 0 1 2 9 】

加えて、ピリドン III は、例えば、アルキルハライドと適切な塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下において反応させることにより、N - 1 位で置換することができる。

【 0 1 30 】

一般式 III のピリミジンを導くことができる一アプローチがスキーム 11 に示される。

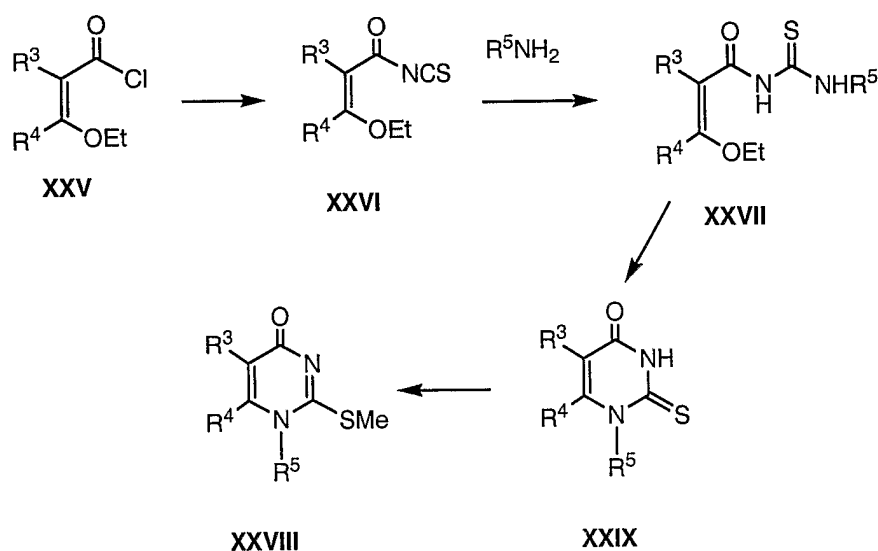
【 0 1 31 】

スキーム 11

【 0 1 32 】



## 【化 20】



10

## 【0133】

このアプローチ (Shaw and Warrenner, J. Chem. Soc. 153-156 (1958); Hronowski and Szarek, Can. J. Chem. 63, 2787 (1985); Agathocleous and Shaw, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2555 (1993)) によると、エトキシアクリロイルイソチオシアネート XXVI を一級アミンと反応させてアシルチオ尿素 XXVII を付加生成物として得、それを塩基性もしくは酸性条件下でチオウラシル化合物 XXVIII に環化することができる。XXVIII をメチル化してメチルチオ誘導体 XXIX とすることができ、これは 2 位でのさらなる変形のための多目的中間体である。

20

## 【0134】

以下の実施例は説明のためのみに定義されるものであり、いかなる方法であっても本発明を限定しようとするものでも、そのように解釈されるべきものでもない。当業者は、ここで開示される化合物の変更および変形を本発明の精神または範囲を侵すことなくし得ることを理解する。

30

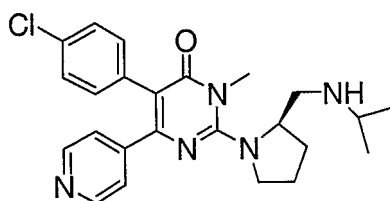
## 【0135】

実施例

## 【実施例 1】

## 【0136】

## 【化 21】



40

## 【0137】

5 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [ 2 - (R) - イソプロピルアミノ - メチル) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3H - ピリミジン - 4 - オン

50

工程 A : 2 - ( ( R ) - イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

クロロホルム中の 2 - ( ( R ) - アミノメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 7 . 72 g の溶液にアセトン 22 . 40 g、次いで水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 24 . 54 g を添加した。その反応混合物を 70 ° に 3 . 5 時間加熱し、室温に冷却した。ワークアップにより所望の生成物を明黄色油として得た。MS ( ES + ) : 243 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0138 】

工程 B : ( R ) - イソプロピル - ピロリジン - 2 - イルメチル - アミン

メタノール中の 2 - ( ( R ) - イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 9 . 12 g の溶液に過剰のジオキサン中の HCl を添加した。30 分後に減圧下で溶媒を除去し、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た。MS ( ES + ) : 143 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0139 】

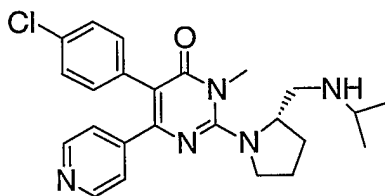
工程 C : 5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( R ) - イソプロピルアミノ - メチル ] - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - プリミジン - 4 - オン

( R ) - イソプロピル - ピロリジン - 2 - イルメチル - アミン 0 . 46 g の溶液に炭酸カリウム 1 . 00 g、次いで 2 - クロロ - 5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - プリミジン - 4 - オン 1 . 07 g を室温で添加した。12 時間後、クロロホルムおよび水の間でのワークアップ、次いで HPLC 精製によって表題の化合物を黄色固体として得た。MS ( ES + ) : 438 ( M + H ) <sup>+</sup> ; ( ES - ) : 436 ( M - H ) <sup>-</sup>。

【実施例 2】

【 0140 】

【化 22】



【 0141 】

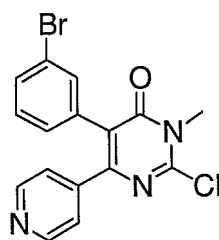
5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( S ) - イソプロピルアミノ - メチル ] - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - プリミジン - 4 - オン

実施例 1 に記載される方法により、2 - ( S ) - アミノメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから表題の化合物を同様に合成した。この化合物は黄色固体として得られた。MS ( ES + ) : 438 ( M + H ) <sup>+</sup> ; ( ES - ) : 436 ( M - H ) <sup>-</sup>。

【実施例 3】

【 0142 】

## 【化 2 3】



## 【0143】

10

5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

工程 A : 500 mL 丸底フラスコ ( R B F ) にエチル ( 3 - ブロモ - フェニル ) アセテート ( 10.3 g、42.2 ミリモル )、4 - シアノピリジン ( 4.4 g、42.2 ミリモル ) および 56 mL の D M F を加えた。その混合物を室温、窒素の下で攪拌した。42 mL の t B u O H 中の 1 M K O t B u を滴下により添加し、r t で 1 時間攪拌した。メチルイソチオシアネート ( 3.08 g、42.2 ミリモル ) を一度に添加し、r t でさらに 1 時間攪拌した。その混合物を 0 に冷却し、ヨードメタン ( 2.7 mL、42.2 ミリモル ) を滴下により添加し、0 で 1 時間攪拌した。反応を停止させるため、100 mL の H<sub>2</sub>O を添加した。黄色固体が沈殿した。濾過および H<sub>2</sub>O での洗浄後、5 - ( 3 -

20

## 【0144】

工程 B : 250 mL R B F に 5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 3 - メチル - 2 - メチルスルファニル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ( 9.2 g、23.7 ミリモル )、28 mL のジオキサン、および 24 mL の H<sub>2</sub>O 中の 5 N N a O H を加えた。その混合物を 85 まで暖め、15 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、H<sub>2</sub>O 中の 1 N H C l で p H 5 まで中和した。白色固体が沈殿した。濾過および水での洗浄後、5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4

30

## 【0145】

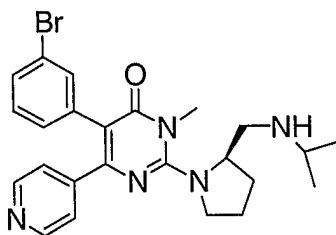
工程 C : 250 mL R B F に 5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ( 5.76 g、16.1 ミリモル )、50 mL P O C l<sub>3</sub> を加えた。その混合物を 85 まで暖め、窒素下で 15 時間攪拌した。混合物を r t に冷却し、すべての揮発性複合体を吸引した。得られた黒色ケーキをジクロロメタンに溶解し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> で中和した。フラッシュクロマトグラフィーによって精製した後、5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オンを白色粉末として 4.72 g

40

## 【実施例 4】

## 【0146】

## 【化 2 4】



## 【0147】

10

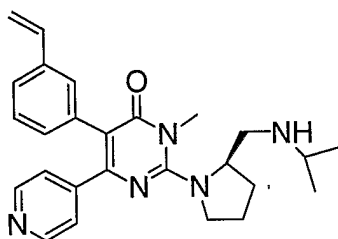
5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン  
 100 mL RBF に ( R ) - イソプロピル - ピロリジン - 2 - イルメチル - アミン ( 0.78 g、3.6 ミリモル )、および 50 mL のジクロロメタンを 0、窒素の下で加えた。2.1 mL のジイソプロピルエチルアミン ( 1.2 ミリモル ) を滴下により添加し、10 分間攪拌した。5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ( 1.13 g、3 ミリモル ) を一度に添加した。その混合物を 0 から r t で 12 時間攪拌した。混合物を 100 mL のジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーによって精製した後、表題の化合物を淡黄色固体として 1.3 g 得た。MS ( ES + ) : 482 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

## 【実施例 5】

## 【0148】

## 【化 2 5】



30

## 【0149】

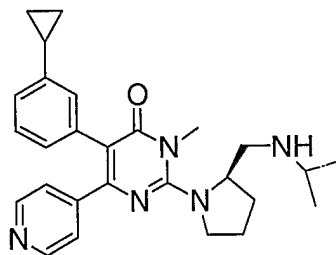
2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 5 - ( 3 - ビニル - フェニル ) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン  
 250 mL RBF に 5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ( 0.48 g、1.0 ミリモル )、50 mL のキシレン、5 mL の DMF および 0.58 mL のトリブチル ( ビニル ) スズを加えた。その混合物を発泡窒素の通気によって 1 時間脱気した。Pd ( PPh )<sub>4</sub> ( 58 mg、0.05 ミリモル ) を添加した後、混合物を 140℃ まで暖め、窒素の下で 1 時間攪拌した。その混合物を r t に冷却し、20 mL の 10 % KF 溶液を添加して 30 分間攪拌した。混合物を 200 mL のジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーによって精製した後、表題の化合物を淡黄色固体として 0.28 g 得た。MS ( ES + ) : 430 ( M + H )<sup>+</sup> ; ( ES - ) : 428 ( M - H )。

40

## 【実施例 6】

## 【0150】

## 【化 2 6】



## 【0151】

10

5 - ( 3 - シクロプロピル - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 1 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

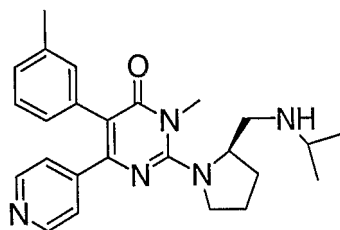
100 mL RBF に 5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ( 0.4 g、0.82 ミリモル )、30 mL のトルエンおよびシクロプロピルボロン酸 ( 86 mg、1.0 ミリモル ) を加えた。その混合物を発泡窒素を通気することによって 1 時間脱気した。Pd ( PPh )<sub>4</sub> ( 30 mg、0.025 ミリモル ) および NaOtBu ( 0.24 g、2.5 ミリモル ) を添加した後、混合物を 100 まで暖め、窒素の下で 1 時間攪拌した。その混合物を r t に冷却し、すべての揮発性複合物を吸引した。フラッシュクロマトグラフィーによって精製した後、表題の化合物を淡黄色固体として 0.1 g 得た。MS ( ES + ) : 444 ( M + H )<sup>+</sup> ; ( ES - ) : 444 2 ( M - H )。

20

## 【実施例 7】

## 【0152】

## 【化 2 7】



30

## 【0153】

2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

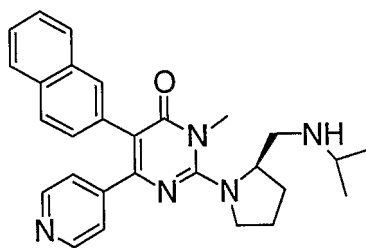
100 mL RBF に ( R ) - イソプロピル - ピロリジン - 2 - イルメチル - アミン ( 0.13 g、0.6 ミリモル )、および 50 mL のジクロロメタンを 0、窒素の下で加えた。0.28 mL のジイソプロピルエチルアミン ( 1.6 ミリモル ) を滴下により添加し、10 分間攪拌した。2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ( 0.16 g、0.5 ミリモル ) を一度に添加し、0 から r t で 12 時間攪拌した。(このメタ - メチルクロロ - 中間体は 5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オンに類似する手順によって合成した。) その混合物を 100 mL のジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーによって精製した後、表題の化合物を淡黄色固体として 0.219 g 得た。MS ( ES + ) : 418 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

## 【実施例 8】

## 【0154】

## 【化 2 8】



10

## 【0155】

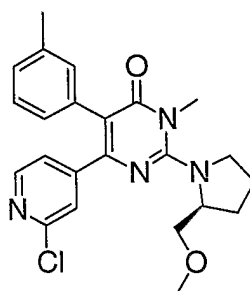
2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン  
100 mL RBF に ( R ) - イソプロピル - ピロリジン - 2 - イルメチル - アミン ( 0 . 186 g、0 . 86 ミリモル )、および 50 mL のジクロロメタンを 0、窒素の下で加えた。0 . 3 mL のジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 71 ミリモル ) を滴下により添加し、10 分間攪拌した。2 - クロロ - 3 - メチル - 5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ( 0 . 2 g、0 . 57 ミリモル ) を一度に添加し、0 から r t で 12 時間攪拌した。( このナフチルクロロ - 中間体は 5 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - 2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オンに類似する手順によって合成した。 ) その混合物を 100 mL のジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーによって精製した後、表題の化合物を淡黄色固体として 0 . 21 g 得た。MS ( ES<sup>+</sup> ) : 454 ( M + H )<sup>+</sup> ; ( ES<sup>-</sup> ) : 452 ( M - H )。

20

## 【実施例 9】

## 【0156】

## 【化 2 9】



30

## 【0157】

6 - ( 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - メチル - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン  
100 mL RBF に ( S ) - 2 - メトキシメチル - ピロリジン ( 0 . 172 g、1 . 5 ミリモル )、および 50 mL のジクロロメタンを 0、窒素の下で加えた。0 . 35 mL のジイソプロピルエチルアミン ( 2 . 0 ミリモル ) を滴下により添加し、10 分間攪拌した。2 - クロロ - 6 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 3 - メチル - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ( 0 . 345 g、1 . 0 ミリモル ) を一度に添加し、0 から r t で 12 時間攪拌した。その混合物を 100 mL のジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および食塩水で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーによって精製した後、表題の化合物を淡黄色固体として 0 . 40 g 得た。MS ( ES<sup>+</sup> ) : 425 ( M + H )<sup>+</sup>。

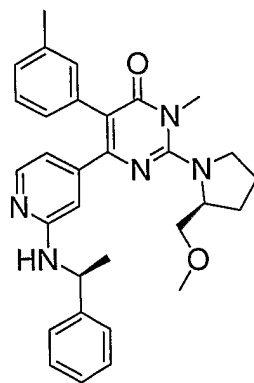
40

## 【実施例 10】

## 【0158】

50

【化 30】



10

【0159】

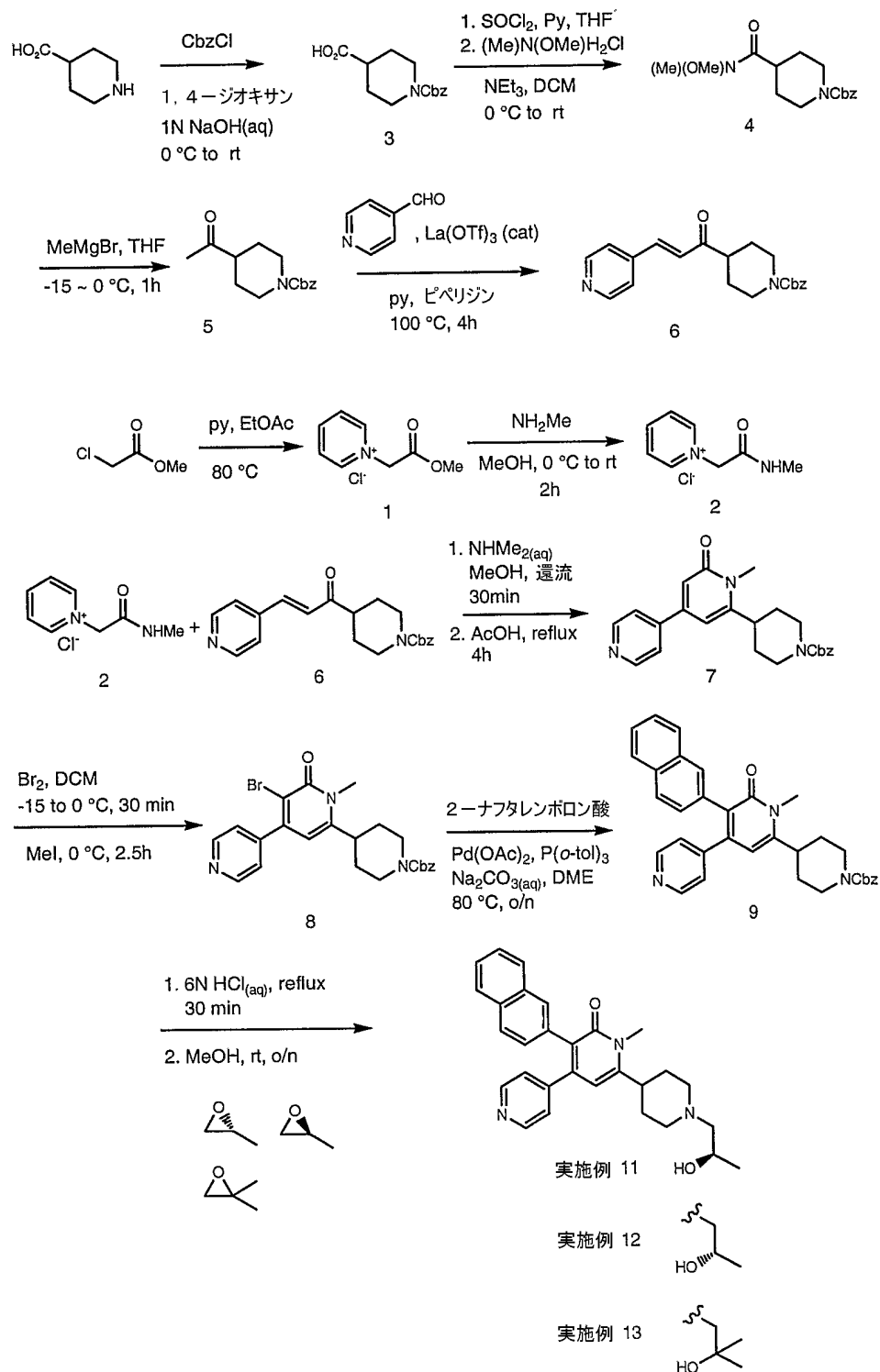
2 - ( 2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - メチル - 6 - [ 2 - ( 1 - フェニル - エチルアミノ ) - ピリジン - 4 - イル ] - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

100 mL RBF に 6 - ( 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - メチル - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ( 0.3 g、0.71 ミリモル )、50 mL のトルエン、および ( S ) - - メチルベンジルアミン ( 0.181 mL、1.42 ミリモル ) を加えた。その混合物を発泡窒素を通気することによって 1 時間脱気した。Pd ( OAc )<sub>2</sub> ( 24 mg、0.106 ミリモル )、BINAP ( 65 mg、0.106 ミリモル ) および NaOtBu ( 0.191 g、2.0 ミリモル ) を添加した後、混合物を 100 °C まで暖め、窒素の下で 3 時間攪拌した。その混合物を r.t. に冷却し、すべての揮発性複合体を吸引した。フラッシュクロマトグラフィーによって精製した後、表題の化合物を淡黄色固体として 0.18 g 得た。MS ( ES<sup>+</sup> ) : 510 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

【0160】

## 【化 3 1】

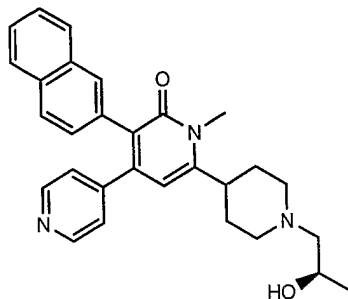


## 【実施例 1 1】

## 【 0 1 6 1】



## 【化 3 2】



10

## 【0162】

1 - (2R - ヒドロキシ - プロピル) - 1' - メチル - 5' - ナフタレン - 2 - イル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1' H - [4, 2'; 4', 4''] テルピリジン - 6' - オン

工程 A : 塩化 1 - メトキシカルボニルメチル - ピリジニウム。攪拌棒を備える 250 mL 丸底フラスコ内に 2 - クロロメチルアセテート (17.5 mL、0.2 モル)、酢酸エチル (50 mL)、およびピリジン (16.2 mL、0.2 モル) を入れた。この均一溶液全体を濃縮器で 80 に 24 時間加熱し、生じる不均一白色懸濁液を室温に冷却して減圧下で濾過した。オフホワイトの濾液を少量のエタノールから再結晶化し、表題の化合物 (27.4 g、73%) を白色固体として得た。MS (ES+) : 152 (M)<sup>+</sup>。

20

## 【0163】

工程 B : 塩化 1 - メチルカルバモイルメチル - ピリジニウム。攪拌棒を備える 250 mL 丸底フラスコにおいて、塩 1 (25 g、0.133 モル) をエタノール (150 mL) 中に 0 で懸濁させ、メチルアミンをその混合物に針を通して混合物全体が均一になるまで泡立てた。その黄色溶液全体を室温でさらに 2 時間攪拌し、多量の塩 2 の沈殿が現れるまで生じる溶液を ~ 30 mL に濃縮した。集めた固体を濾過した後、最小量のエタノールで洗浄することで、塩 2 (21.6 g、87%) を本質的に純粋なオフホワイトの結晶として得た。MS (ES+) : 151 (M)<sup>+</sup>。

## 【0164】

工程 C : ピペリジン - 1, 4 - ジカルボン酸モノベンジルエステル。攪拌棒および追加漏斗を備える 1 L 丸底フラスコ内に、isonicotinic acid (13 g、0.1 モル)、次いで 1, 4 - ジオキサン (50 mL) を入れた。生じる攪拌白色懸濁液に 5 N NaOH 水溶液 (30 mL、0.15 モル) を室温で添加し、そのほぼ均一な溶液全体を氷 - 水浴において冷却した。CbzCl (19 mL、0.13 モル) を追加漏斗から 15 分間徐々に滴下し、その不均一混合物全体を室温で 3.5 時間攪拌した。生じる混合物を水 (20 mL) および酢酸エチル (100 mL) で希釈し、分離した水層を酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄して MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して N - Cbz イソニペコチン酸 3 を無色油として得、それをさらに精製することなく次工程に移した。MS (ES+) : 264 (M + H)<sup>+</sup>。

30

## 【0165】

工程 D : 4 - (2 - メトキシ - プロピオニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル。無水 THF (100 mL) 中の粗製酸 3 の冷 (0) 攪拌溶液にピリジン (10 mL) を添加した後、SOCl<sub>2</sub> をシリンジを介して窒素の下で徐々に添加した。生じる白色懸濁液を同じ温度で 5 分間攪拌した後、室温まで暖めてさらに 2 時間攪拌した。生じる白色不均一混合物を減圧下で濃縮し、その残滓をジクロロメタン (200 mL) に溶解した。その粗製塩化アシルを氷 - 水浴において冷却し、トリエチルアミン (28 mL、0.2 モル) および Weinreb 塩 (10.7 g、0.11 モル) で連続的に処理した。黄 - オレンジ色の混合物全体を室温まで自然に暖め、一晩攪拌した。その混合物全体を水 (30 mL) および飽和 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液、50 mL) で失活させ、分離した水層をジクロロメタン (200 mL x 1) で抽出し、食塩水で洗浄して乾燥させた (MgSO

40

50

4)。有機層全体を濃縮して粗製生成物を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン、1：2）によって精製して所望のアミド4を淡黄色油として得た（27.8 g、イソニペコチン酸から90%）。MS（ES<sup>+</sup>）：306（M+H）<sup>+</sup>。

#### 【0166】

工程E：4 - アセチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル。無水THF（100 mL）中のWeinrebアミド4（27.83 g、0.091 mol）の攪拌溶液にMeMgBr（84 mL、THF／トルエン中1.4 M）を-15℃で追加漏斗を介して30分で徐々に添加した。生じる不均一混合物を同じ温度でさらに30分間攪拌し、1 N HClおよび水（各々100 mL）で連続的に0℃で失活させた。分離された水層を酢酸エチル（100 mL × 2）で抽出し、合わせた有機層を水、食塩水で洗浄してMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過および溶媒の除去によりアシルN - Cbzカルバメート5（23.68 g、定量的）を明黄色油として得、それを静置することで固化し、いかなる精製もなしに次反応に移した。MS（ES<sup>+</sup>）：262（M+H）<sup>+</sup>。

#### 【0167】

工程F：4 - （3 - ピリジン - 4 - イル - アクリロイル） - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル。攪拌棒および5（30 g、0.11 mol）を収容する炎熱乾燥三首1 L丸首フラスコ内にピリジン（77 mL）をシリンジを介して窒素の下、室温で添加した。次に、この攪拌溶液に4 - ピリジンカルバルデヒド（15.4 mL、0.16 mol）およびLa（OTf）<sub>3</sub>（7.6 g、10%当量）を添加した。その後、ピペリジン（11.6 mL、0.117 mol）をシリンジを介して滴下により添加し、生じる褐色混合物を100℃に4時間加熱した。生じる暗褐色混合物を、すべての揮発性物質を真空蒸留条件下で除去することによって濃縮し、その残滓を500 mLの酢酸エチルで希釈して飽和NaHCO<sub>3</sub>および食塩水で洗浄し、最後にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濃縮およびそれに続くフラッシュカラムクロマトグラフィー精製（酢酸エチル／ヘキサン、1：1から純粋酢酸エチル）により所望の、 - 不飽和エステル6（22.1 g、55%）を淡黄色固体として得た。MS（ES<sup>+</sup>）：351（M+H）<sup>+</sup>。

#### 【0168】

工程G：1' - メチル - 6' - オキソ - 3, 4, 5, 6, 1', 6' - ヘキサヒドロ - 2 H - [4, 2' ; 4', 4''] テルピリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル。攪拌棒を含む250 mL丸底フラスコ内にアミド塩2（7.0 g、0.037 mol）およびエステル6（13.12 g、0.037 mol）を入れ、その混合物をメタノール（150 mL）に溶解した。その溶液全体をシリンジを介してジメチルアミン（水中40%、2.4 mL、0.019 mol）に添加した。生じる明オレンジ - 黄色溶液を還流温度に45分間加熱した後、室温に冷却した。減圧下での濃縮およびそれに続く高真空下での乾燥によってオレンジ色の泡が得られ、それを氷酢酸（150 mL）で直接希釈して還流条件（油温度：125℃）で4時間加熱した。溶媒<sup>11</sup>の除去およびそれに続くフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM中の2%の2 Mアンモニアメタノール）によりピリドン7（11.58 g、77%）を淡黄色泡として得た。MS（ES<sup>+</sup>）：404（M+H）<sup>+</sup>。

#### 【0169】

工程H：5' - ブロモ - 1' - メチル - 6' - オキソ - 3, 4, 5, 6, 1', 6' - ヘキサヒドロ - 2 H - [4, 2' ; 4', 4''] テルピリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル。DCM（90 mL）中のピリドン7（11.58 g、28.7ミリモル）の攪拌溶液にDCM（20 mL）中のBr<sub>2</sub>（1.9 mL、37ミリモル）の溶液を、追加漏斗を介して-15℃、窒素下、15分で添加した。生じる黄色不均一混合物を同じ温度で30分間攪拌した後、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>（飽和水溶液）およびNaHCO<sub>3</sub>（飽和水溶液）で連続的に（各々25 mL）失活させた。分離した水層をDCM（50 mL × 2）で抽出し、合わせた有機溶液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、最後に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー条件下（DCM中2%の2 Mメタノールアンモニア）での精製により3 - ブロモ - ピリドン8（9.27 g、67%）を黄色泡として得た。MS（ES<sup>+</sup>）：482（M

+ H)<sup>+</sup>。

【0170】

工程I：1'-メチル-5'-ナフタレン-2-イル-6'-オキソ-3,4,5,6、1',6'-ヘキサヒドロ-2H-[4,2';4',4'']テルピリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル。350mL測定可能フラスコ内のDME(60mL)中の3-プロモ-ピリドン8(2.4g、5.01ミリモル)の攪拌溶液を発泡室素で15分間脱気した。次に、系全体にNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M水溶液、7.5mL)をシリンジを介して添加した後、P(o-tol)<sub>3</sub>(0.18g、0.6ミリモル)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(56mg、0.25ミリモル)、および2-ナフタレンボロン酸(1.3g、7.52ミリモル)を別々に室温、窒素下で迅速に添加した。その混合物全体を密封し、80℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、生じる不均一体を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×3)およびDCM(100mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させて濃縮した。粗製物質を酢酸エチル-エーテルの混合液(各々20mL)で洗浄し、生じる沈殿9を淡黄色固体として集めた(2.56g、[\*判別不能])。MS(E<sup>+</sup>)：530(M+H)<sup>+</sup>。

10

【0171】

工程J：1-(2R-ヒドロキシ-プロピル)-1'-メチル-5'-ナフタレン-2-イル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1'H-[4,2';4',4'']テルピリジン-6'-オン。6N HCl(100mL、50mLの濃HClから50mLの水で希釈)中のピリドン9(11.6g、0.021モル)の黄色懸濁液を還流温度に30分間加熱した後、室温に冷却した。生じる均一黄色溶液を酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、分離した水層をNaOH水溶液(5N)でpH~9まで中和した。水相全体をDCM(150mL×3)で抽出し、合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮することでCbz-脱保護生成物(8.2g、95%)を得た。少量の粗製生成物(80mg、0.202ミリモル)を、攪拌棒を備える測定可能なチューブ内でメタノール(2mL)に溶解し、そこに(R)-(+)-プロピレンオキシド(22μL、0.303ミリモル)をシリンジを介して添加した。そのチューブを密封し、明黄色溶液を室温で一晩攪拌した。濃縮後、生じる混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中8%の2Mメタノールアンモニア)の下で精製し、表題の化合物(55mg、60%)を黄色固体として得た。MS(E<sup>+</sup>)：454(M+H)<sup>+</sup>。

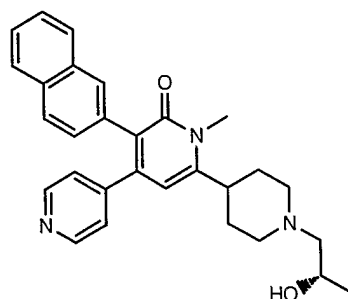
20

30

【実施例12】

【0172】

【化33】



40

【0173】

1-(2S-ヒドロキシ-プロピル)-1'-メチル-5'-ナフタレン-2-イル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1'H-[4,2';4',4'']テルピリジン-6'-オン

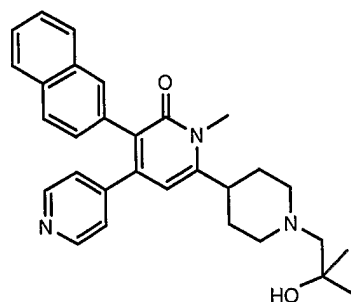
表題の化合物を、(S)-(-)-プロピレンオキシドを用いる実施例11に説明される方法によって同様に合成した。この化合物は黄色固体として得られた。MS(E<sup>+</sup>)：454(M+H)<sup>+</sup>。

【実施例13】

50

【 0 1 7 4 】

【 化 3 4 】



10

【 0 1 7 5 】

1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン

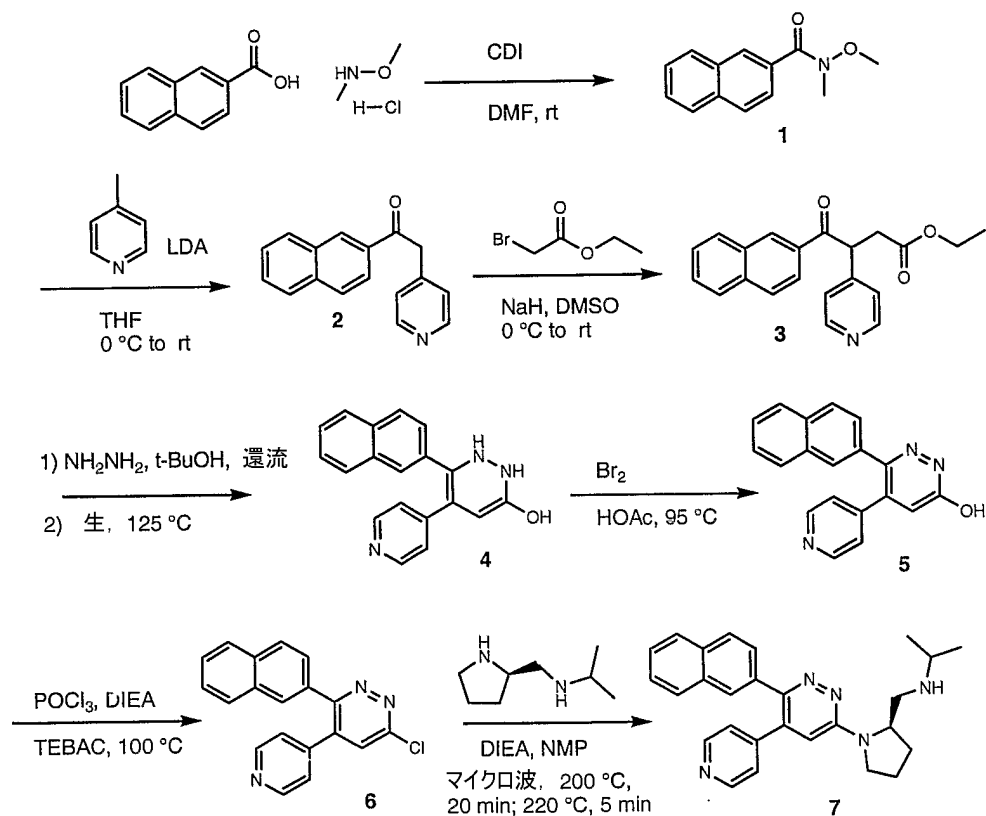
表題の化合物を、イソブチレンオキシドを用いる実施例 1 1 に説明される方法によって同様に合成した。この化合物は黄色固体として得られた。MS ( ES + ) : 468 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 実施例 1 4 】

【 0 1 7 6 】

20

【 化 3 5 】



30

40

【 0 1 7 7 】

イソプロピル - [ 1 - ( 6 - ナフタレン - 2 - イル - 5 - ピリジン - 4 - イル - ピリダジン - 3 - イル ) - ピロリジン - 2 - イルメチル ] - アミン

工程 A : ナフタレン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド。攪拌棒を備える 250 mL 丸底フラスコ内に 2 - ナフトイン酸 ( 11.23 g、65.22 ミリモル )、N, N' - カルボニルジイミダゾール ( 15.88 g、47.8 ミリモル )、N, O - ジメチ

50

ルヒドロキシルアミンHCl (10.27 g、104.4ミリモル) およびDMF (100 mL)を入れた。生じる溶液を室温で48時間攪拌した。次に、その反応物を200 mLのEtOAcで希釈し、200 mLの10% HClで洗浄した。水性物を100 mLのEtOAcで抽出し、合わせた有機物を飽和重炭酸ナトリウム溶液、次いで食塩水で洗浄した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、真空中で濃縮して9.29 gの粗製生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、2:1-1:1ヘキサン:EtOAc)によって精製し、化合物1 (8.2 g、58%)を無色油として得た。MS (ES+): 215 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0178】

工程B: 1-ナフタレン-2-イル-2-ピリジン-4-イル-エタノン。攪拌棒を備える500 mL丸底フラスコ内に、 $\text{N}_2$ の下で、4-メチルピリジン (6.7 mL、68.58ミリモル)、次いで無水THF (100 mL)を加えた。次に、その混合物を-78に冷却し、LDA (34.3 mL、THF中2.0 M)を滴下により5分にわたって添加した。-78で1.5時間攪拌した後、無水THF (100 mL)中の化合物1 (15.5 g、72.0ミリモル)の溶液を反応混合物に滴下により10分にわたって添加した。攪拌を-78で1時間、および室温で1時間継続した。その後、反応物EtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、次いで食塩水で洗浄した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた後、真空中で16.64 gまで濃縮した。その粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、2:1 EtOAc:ヘキサン-EtOAc)によって精製し、化合物2 (11.70 g、69%)を黄色/オレンジ色の固体として得た。MS (ES+): 247 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0179】

工程C: 4-ナフタレン-2-イル-4-オキソ-3-ピリジン-4-イル-酪酸エチルエステル。攪拌棒を備える500 mL丸底フラスコ内に、 $\text{N}_2$ の下で、NaH (2.38 g、56.76ミリモル)、次いで無水DMSO (100 mL)を加えた。その反応混合物を0に冷却し、15分間攪拌した。次に、無水DMSO (100 mL)中の化合物2 (11.70 g、47.30ミリモル)の溶液を、追加漏斗を介して一様な点滴で15分にわたって添加した。その不均一溶液を30分間攪拌した後、プロモ酢酸エチル (6.8 mL、61.49ミリモル)を一度に添加して氷浴を取り外した。その反応物を一晩攪拌したところ、均一になった。生じる溶液を飽和塩化アンモニウムに注ぎ入れ、抽出した (EtOAc、3x)。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム、1:1  $\text{H}_2\text{O}$ :食塩水、次いで食塩水で洗浄した。生じる有機層を集め、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、真空中で14.67 gまで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、2:1-8:1 EtOAc:ヘキサン)による精製で化合物3 (3.06 g、20%)を黄色/オレンジ色の固体として得た。MS (ES+): 333 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0180】

工程D: 6-ナフタレン-2-イル-5-ピリジン-4-イル-4H-ピリダジン-3-オン。化合物3 (2.97 g、8.91ミリモル) およびt-BuOH (15 mL)を、攪拌棒を備える50 mL丸底フラスコに $\text{N}_2$ の下で入れた。この混合物にヒドラジン (560  $\mu\text{L}$ 、17.82ミリモル)を添加し、生じる溶液を一晩還流させた。その反応物を真空中で濃縮した後、125、真空下で45分間加熱した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )によって精製し、化合物4 (2.71 g、定量的)を黄色固体として得た。MS (ES+): 301 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0181】

工程E: 6-ナフタレン-2-イル-5-ピリジン-4-イル-ピリダジン-3-オール。攪拌棒を備える250 mL丸底フラスコ内に化合物4 (2.71 g、8.99ミリモル) および氷酢酸 (50 mL)を入れた。生じる溶液を95で50分間加熱した。この混合物に氷酢酸 (3 mL)中の $\text{Br}_2$  (490  $\mu\text{L}$ 、9.45ミリモル)の溶液を添加した。その反応物を95で1.5時間攪拌した後、真空中で濃縮した。この粗製物にEtOAc (100 mL) および $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL)を添加した。10%炭酸ナトリウムを

添加することにより水性物を～pH 8に調整した。層を分離し、水性物を抽出した(EtOAc、3×)。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム、次いで食塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、粗製物を真空中で1.72gまで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー、(SiO<sub>2</sub>、3% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)による精製で化合物5(1.37g、51%)をオフホワイトの固体として得た。MS(ES<sup>+</sup>): 299(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0182】

工程F: 6-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-4-ピリジン-4-イル-ピリダジン- 攪拌棒を備える250mL丸底フラスコ内に化合物5(1.37g、4.58ミリモル)塩化テトラエチルブチルアンモニウム(1.05g、4.651ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(800μL、4.59ミリモル)およびPOCl<sub>3</sub>(20g)を入れた。生じる混合物を油浴において100℃で2時間加熱した後、真空中で濃縮した。残留するPOCl<sub>3</sub>を、トルエンを用いて共沸的に除去した。その粗製物をEtOAc中に懸濁させ、氷冷飽和重炭酸ナトリウムを添加した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム、次いで食塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、その粗製物を真空中で1.46gまで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、1%-3% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)による精製で化合物6(1.10g、76%)をオフホワイトの固体として得た。MS(ES<sup>+</sup>): 317(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0183】

工程G: イソプロピル-[1-(6-ナフタレン-2-イル-5-ピリジン-4-イル-ピリダジン-3-イル)-ピロリジン-2-イルメチル]-アミン- 回転翼を備える2.5mLマイクロ波管内に化合物6(174mg、0.548ミリモル)、イソプロピル-ピロリジン-2-イルメチル-アミン; 塩酸塩(205mg、767ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(477μL、2.7ミリモル)およびNMP(0.5mL)を加えた。生じる混合物をマイクロ波によって200℃で20分間、次いで220℃で5分間加熱した。その反応物をEtOAcで希釈し、1:1飽和重炭酸ナトリウム:H<sub>2</sub>Oで洗浄した。水性物をEtOAcで希釈し、合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム、次いで食塩水で洗浄した。生じる有機物を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で219mgまで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー、(SiO<sub>2</sub>、3%-5% 2N NH<sub>3</sub> MeOH / CHCl<sub>3</sub>)による精製で表題の化合物7を明黄色固体として得た(105mg、45%)。MS(ES<sup>+</sup>): 423(M+H)<sup>+</sup>。

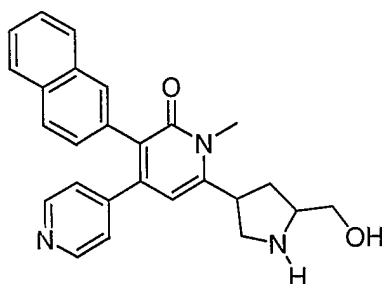
#### 【実施例15】

#### 【0184】

6-[5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル]-1-メチル-3-(2-ナフチル)-4-(4-ピリジル)-ヒドロピリジン-2-オン

#### 【0185】

#### 【化36】

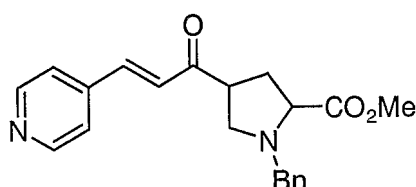


#### 【0186】

工程A: メチル4-{(2E)-3-(4-ピリジル)プロプ-2-エノイル}-1-ベンジルピロリジン-2-カルボキシレート。

【 0 1 8 7 】

【 化 3 7 】



【 0 1 8 8 】

ピリジン中のメチル 4 - アセチル - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - カルボキシレート ( 22.83 g、0.087 モル ) の溶液にイソニコチン酸アルデヒド ( 11 mL、0.11 モル )、および  $\text{La}(\text{OTf})_3$  ( 5.2 g、0.0087 モル ) を添加した。この混合物にピペリジン ( 7.8 mL、0.079 モル ) を徐々に添加し、生じる溶液を 100 で 4 時間加熱した。冷却後、揮発性物質を除去し、残滓を EtOAc で希釈して水で洗浄した。合わせた抽出物を乾燥させて濾過し、濃縮して粗製生成物を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して表題の化合物 ( 11.18 g ) を淡黄色固体として得た。

10

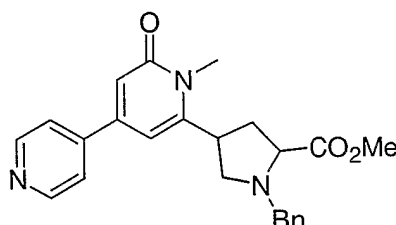
【 0 1 8 9 】

工程 B . メチル 4 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - ( 4 - ピリジル ) ( 2 - ヒドロピリジル ) ) - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - カルボキシレート。

20

【 0 1 9 0 】

【 化 3 8 】



30

【 0 1 9 1 】

MeOH ( 40 mL ) 中の上で得られた不飽和ケトン ( 11.176 g、0.032 モル ) に N - メチル - 2 - ピリジルアセトアミドの HCl 塩 ( 7.2 g、0.038 モル ) およびジメチルアミン ( 8 mL、THF 中 2.0 M、0.0159 モル ) を添加した。その溶液全体を 1 時間還流させた後、濃縮した。次に、生じる泡を酢酸 ( 20 mL ) および DMF ( 20 mL ) に再溶解した。生じる褐色物を 120 で 4 時間加熱した。濃縮後、生じる残滓をフラッシュカラムクロマトグラフィー精製 ( DCM 中 3 % の MeOH ) にか、表題のピリドン ( 8.5 g ) を 1 : 1 ジアステレオマー混合物として得た。

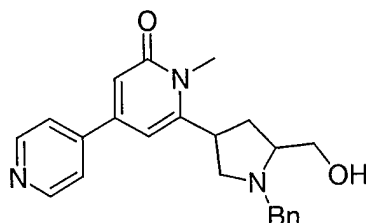
【 0 1 9 2 】

工程 C . 6 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 4 - ( 4 - ピリジル ) ヒドロ - ピリジン - 2 - オン。

40

【 0 1 9 3 】

## 【化 3 9】



## 【 0 1 9 4 】

10

THF (5 mL) 中の上で得られたピリドン (0.8 g、1.99 ミリモル) の攪拌溶液に 2 mL の  $\text{LiBH}_4$  (THF 中に 2.0 M) を 0 で徐々に添加し、添加後、混合物全体を RT に 1 時間暖め、さらに 1 時間還流させた。冷却後、反応を EtOAc、次いで水で慎重に停止させた。混合物全体を濃縮した後、EtOAc で抽出し、抽出物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させて濃縮し、粗製一級アルコール (0.58 g) を淡黄色固体として得、それをさらに精製することなく次の反応に処した。

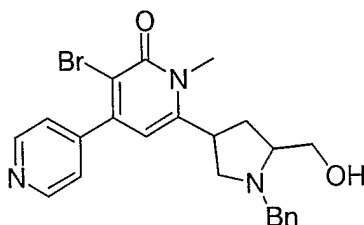
## 【 0 1 9 5 】

工程 D. 3 - ブロモ - 6 - [ 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 4 - ( 4 - ピリジル ) - ヒドロピリジン - 2 - オン。

## 【 0 1 9 6 】

20

## 【化 4 0】



## 【 0 1 9 7 】

30

DCM (20 mL) 中の上で合成されたピリドン (2.3 g、6.13 ミリモル) の攪拌溶液に飽和  $\text{NaHCO}_3$  および水 (各々 5 mL) を添加した。その混合物を 0 に冷却して DCM (5 mL) 中の臭素 (0.5 mL、9.2 ミリモル) で徐々に処理し、生じる不均一混合物を 0 でさらに 0.5 時間攪拌した後、飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液で失活させた。その反応混合物を抽出 (DCM) し、洗浄 (食塩水) して乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させた。濃縮およびそれに続くカラムクロマトグラフィー (DCM 中に 5 % の MeOH) により表題の化合物 (1.54 g) を黄色の泡として得た。

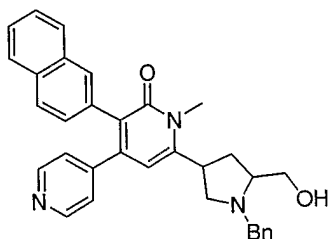
## 【 0 1 9 8 】

工程 E. 6 - [ 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ( 2 - ナフチル ) - 4 - ( 4 - ピリジル ) ヒドロピリジン - 2 - オン。

40

## 【 0 1 9 9 】

## 【化 4 1】



50



## 【 0 2 0 0 】

密封可能な ( s e l l a b l e ) 反応管内にプロモピリドン ( 1 . 0 g 、 2 . 2 ミリモル ) 、ジメトキシエーテル ( 1 0 m L ) を入れた。その攪拌混合物を針を介して窒素で 1 0 分間泡立てた後、 $Pd(OAc)_2$  ( 2 5 m g 、 0 . 1 1 ミリモル ) 、トリ - o - トリルホスフィン ( 8 1 m g 、 0 . 2 6 5 ミリモル ) およびボロン酸 ( 0 . 5 7 g 、 3 . 3 1 ミリモル ) を連続的に添加した。反応管を密封した後、8 0 ° で一晩加熱した。冷却後、セライトの短体を通して混合物全体を濾過し、濃縮して粗製生成物を得た後、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー ( D C M 中 5 % の M e O H ) によって精製して純粋表題化合物 ( 0 . 4 8 g ) を黄色固体として得た。

## 【 0 2 0 1 】

工程 F . 6 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ( 2 - ナフチル ) - 4 - ( 4 - ピリジル ) ヒドロピリジン - 2 - オンおよび 6 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ( 2 - ナフチル ) - 4 - ( 4 - ピリジル ) ヒドロピリジン - 2 - オン。M e O H ( 1 0 m L ) 中の上からのベンジルアミン ( 0 . 3 2 g 、 ミリモル ) の攪拌溶液に  $Pd/C$  ( 0 . 3 2 g ) 、次いでギ酸 ( 1 m L ) を添加した。その混合物全体を 5 0 ° で一晩加熱した。冷却後、セライトを通して生じる混合物を濾過し、M e O H で洗浄し、濃縮して粗製生成物を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー ( D C M 中 5 % の M e O H ) にかけて所望の d e - N - ベンジル生成物 ( m g ) およびメチル化生成物 ( m g ) を黄色固体として得た。

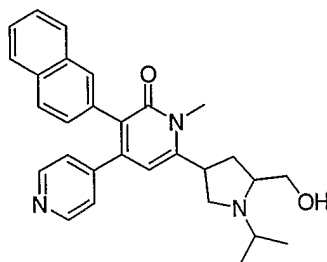
## 【 実施例 1 6 】

## 【 0 2 0 2 】

6 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - ( メチルエチル ) ピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ( 2 - ナフチル ) - 4 - ( 4 - ピリジル ) ヒドロピリジン - 2 - オン

## 【 0 2 0 3 】

## 【 化 4 2 】



## 【 0 2 0 4 】

ジクロロメタン ( 3 m L ) 中のアミン ( 5 0 m g 、 0 . 1 2 ミリモル ) の攪拌溶液にアセトン ( 1 8  $\mu$  L 、 0 . 2 4 ミリモル ) 、酢酸 ( 2 滴 ) および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム ( 6 4 m g 、 0 . 3 1 ミリモル ) を連続的に添加した。混合物全体を 5 0 ° で 2 時間暖めた後、室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で失活させた。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を乾燥 (  $Na_2SO_4$  ) させ、濾過して濃縮した。その粗製生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( D C M 中 5 % の M e O H ) で精製し、表題の化合物 ( 2 5 m g ) を黄色固体として得た。

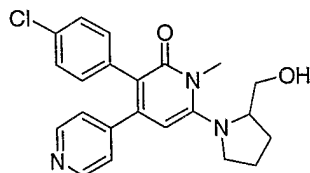
## 【 実施例 1 7 】

## 【 0 2 0 5 】

3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - [ 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジニル ] - 1 - メチル - 4 - ( 4 - ピリジル ) - ヒドロピリジン - 2 - オン

## 【 0 2 0 6 】

## 【化 4 3】



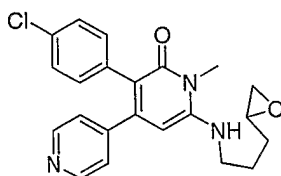
## 【0207】

工程 A . 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - メチル - 6 - [ ( 3 - オキシラン - 2 - イ  
ルプロピル ) アミノ ] - 4 - ( 4 - ピリジル ) - ヒドロピリジン - 2 - オン。

10

## 【0208】

## 【化 4 4】



## 【0209】

20

D M F ( 4 m L ) 中の 6 - アミノ - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - メチル - 1 H  
- [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - オン ( 実施例 I について前述されるものと同じ方法を  
用いて調製 ) ( 0 . 3 1 g 、 1 ミリモル ) の攪拌混合物を N<sub>2</sub> で 1 0 分間パージした後、  
0 に冷却し、次いで 1 - ブロモ - 4 - エポキシペンタン ( 0 . 2 g 、 1 . 2 ミリモル )  
および N a H ( 過剰 ) を連続的に添加した。生じる混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した後  
、飽和 N H<sub>4</sub> C l および水で慎重に失活させた。分離した水層を E t O A c で抽出し、そ  
れらの有機層全体を水で洗浄して乾燥させた ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) 。濾過および濃縮によって  
粗製生成物を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー精製にかけて表題の化合物  
( 0 . 3 7 g ) を黄色固体として得た。

## 【0210】

30

工程 B . 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - [ 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジニル  
] - 1 - メチル - 4 - ( 4 - ピリジル ) - ヒドロピリジン - 2 - オン。T H F 中の上で合  
成されたエポキシドの攪拌溶液に、0 に冷却した後、N a O H ( 1 N ) 水溶液を窒素の  
下で添加し、生じる溶液を 5 0 で一晩加熱した後、室温に冷却した。その溶液を N H<sub>4</sub>  
C l ( 水溶液 ) で希釈し、E t O A c で抽出し、合わせた有機層を乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> )  
させ、濾過して蒸発させた。単離されたアルコール ( 0 . 2 9 g ) は、さらに精製するこ  
となく次反応に処するのに十分な純度であることが見出された。

## 【実施例 18】

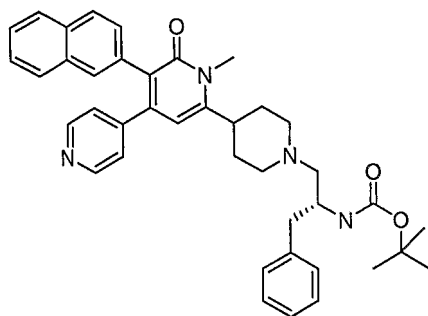
## 【0211】

[ ( 1 R ) - ベンジル - 2 - ( 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 6 ' - オ  
キシ - 3 , 4 , 5 , 6 , 1 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - 2 H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テ  
ルピリジン - 1 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

40

## 【0212】

## 【化 4 5】



10

## 【0 2 1 3】

攪拌棒を備える50mlオープン乾燥丸底フラスコ内に、窒素の下で、{(1R)-ベンジル-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸tert-ブチル(605mg、2.4ミリモル)、乾燥MeOH(10mL)および1'-メチル-5'-ナフタレン-2-イル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1'H-[4,2';4',4'']テルピリジン-6'-オン(475mg、1.2ミリモル)を入れた。生じる混合物をRTで1時間攪拌した後、-15℃に冷却し、NaBH<sub>4</sub>を徐々に添加した(138mg、2.6ミリモル)。その混合物をRTまで暖め、RTで1時間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液で反応を停止させ、DCM(2×25mL)で抽出した。合わせた有機相を水および食塩

20

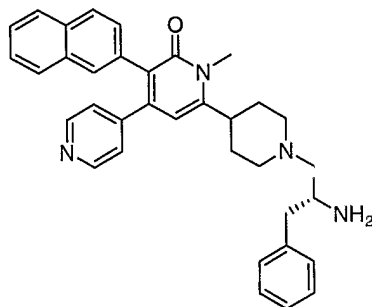
## 【実施例19】

## 【0 2 1 4】

1-{(2R)-アミノ-3-フェニル-プロピル}-1'-メチル-5'-ナフタレン-2-イル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1'H-[4,2';4',4'']テルピリジン-6'-オン

## 【0 2 1 5】

## 【化 4 6】



30

40

## 【0 2 1 6】

攪拌棒を備える50mlオープン乾燥丸底フラスコ内に、窒素の下で、[(1R)-ベンジル-2-(1'-メチル-5'-ナフタレン-2-イル-6'-オキソ-3,4,5,6,1',6'-ヘキサヒドロ-2H-[4,2';4',4'']テルピリジン-1-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(254mg、0.4ミリモル)、乾燥DCM(10mL)およびトリフルオロ酢酸(3mL)を入れた後、RTで1.5時間攪拌した。次に、その混合物をDCMおよび1N NaOHで希釈した。有機層を取り出し、水性物をDCM(25mL)で再度抽出した。合わせた有機相を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中3%の2M NH<sub>3</sub>/MeOH)によって精製し、表題の化合物(164mg)

50

を黄色固体として得た。MS (ES+) : 529 (M+H)<sup>+</sup>。

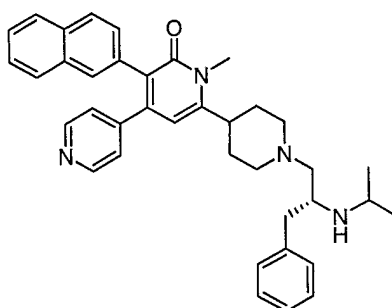
【実施例 20】

【0217】

1 - { (2R) - イソプロピルアミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1' - メチル - 5' - ナフタレン - 2 - イル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1' H - [ 4, 2' ; 4', 4'' ] テルピリジン - 6' - オン

【0218】

【化 47】



10

【0219】

攪拌棒を備える 50 ml オープン乾燥丸底フラスコ内に、窒素の下で、1 - { (2R) - アミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1' - メチル - 5' - ナフタレン - 2 - イル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1' H - [ 4, 2' ; 4', 4'' ] テルピリジン - 6' - オン (124 mg、0.23 ミリモル)、乾燥 MeOH (10 mL) およびアセトン (68 mg、1.17 ミリモル) を入れた後、50 で 1 時間攪拌した。RT に冷却した後、4 当量の水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムを添加し、その混合物を RT で一晩攪拌した。次に、DCM で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、水および食塩水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 4 % の 2 M NH<sub>3</sub> / MeOH) によって精製し、表題の化合物 (151 mg) を黄色固体として得た。MS (ES+) : 571 (M+H)<sup>+</sup>。

20

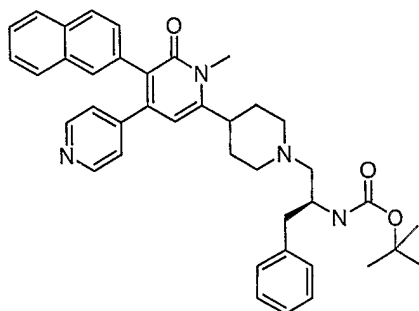
【実施例 21】

【0220】

[ (1S) - ベンジル - 2 - (1' - メチル - 5' - ナフタレン - 2 - イル - 6' - オキソ - 3, 4, 5, 6, 1', 6' - ヘキサヒドロ - 2 H - [ 4, 2' ; 4', 4'' ] テルピリジン - 1 - イル) - エチル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【0221】

【化 48】



40

【0222】

表題の化合物を、実施例 2 に記載される方法により、{ (1S) - ベンジル - 2 - オキソ - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルを用いて同様に合成した。この化合物は黄色固体として得られた。MS (ES+) : 629 (M+H)<sup>+</sup>。

50

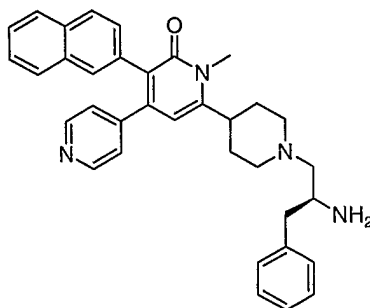
## 【実施例 22】

## 【0223】

1 - { (2S) - アミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1' - メチル - 5' - ナフタレン - 2 - イル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1' H - [ 4, 2' ; 4', 4'' ] テルピリジン - 6' - オン

## 【0224】

## 【化 49】



10

## 【0225】

表題の化合物を、実施例 19 に記載される方法により、[ (1S) - ベンジル - 2 - (1' - メチル - 5' - ナフタレン - 2 - イル - 6' - オキソ - 3, 4, 5, 6, 1', 6' - ヘキサヒドロ - 2 H - [ 4, 2' ; 4', 4'' ] テルピリジン - 1 - イル) - エチル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを用いて同様に合成した。この化合物は黄色固体として得られた。MS (ES+) : 529 (M + H) +。

20

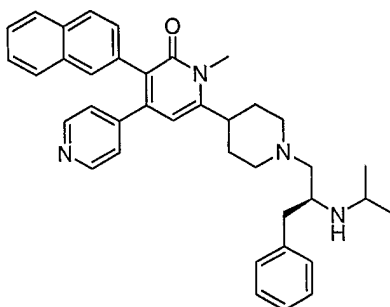
## 【実施例 23】

## 【0226】

1 - { (2S) - イソプロピルアミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1' - メチル - 5' - ナフタレン - 2 - イル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1' H - [ 4, 2' ; 4', 4'' ] テルピリジン - 6' - オン

## 【0227】

## 【化 50】



30

40

## 【0228】

表題の化合物を、実施例 20 に記載される方法により、1 - { (2S) - アミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1' - メチル - 5' - ナフタレン - 2 - イル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1' H - [ 4, 2' ; 4', 4'' ] テルピリジン - 6' - オンを用いて同様に合成した。この化合物は黄色固体として得られた。MS (ES+) : 571 (M + H) +。

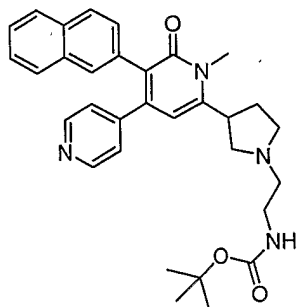
## 【実施例 24】

## 【0229】

(2 - [ 3 - (1 - メチル - 5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - [ 4, 4' ] ピピリジニル - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - イル ] - エチル } - カル

50

## 【化 5 1】



10

乾燥  $\text{CHCl}_3$  (5 mL) 中の 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 3 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ピピリジン - イル - 2 - オン ( 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン、スキーム 12 について記載されるものと同じ方法に従って調製) ( 200 mg、0.52 ミリモル) の溶液に、窒素の下で、( 2 - オキソ - エチル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( 209 mg、1.3 ミリモル) および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム ( 165 mg、0.78 ミリモル) を添加した後、80 で 2 時間加熱した。RT に冷却した後、その混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  および  $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液で希釈し、有機層を取り出した。その有機相を  $\text{H}_2\text{O}$ 、食塩水で連続的に洗浄し、乾燥させた (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー ( 3 %、DCM 中の 2 M メタノールアンモニア) によって精製し、表題の化合物 ( 50 mg、18 % ) を黄色固体として得た。MS ( ES + ) : 525 ( M + H ) <sup>+</sup>。

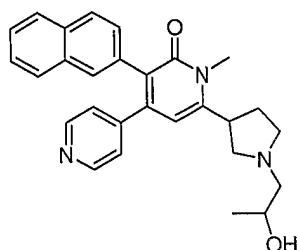
20

【 0 2 3 2 】

6 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - プロピル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ビピリジニル - 2 - オン

30

## 【化 5 2】



40

乾燥DMF ( 5 mL ) 中の 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 3 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ピピリジン - イル - 2 - オン ( 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン、スキーム 12 について記載されるものと同じ方法に従って調製 ) ( 0 . 5 g 、 1 . 3 ミリモル ) の溶液に 2 - メチル - オキシラン ( 2 . 6 ミリモル、150 mg ) を添加した後、80 で 5 時間加熱した。RT に冷却した後、減圧下で溶媒を除去し、残滓をフラッシュクロマトグラフィー ( 2 %、DCM 中の 2 M メタノールアンモニア ) によって精製して表題の化合物 ( 150 mg、26 % ) を黄色固体とし

50

て得た。MS (ES+) : 440 (M+H)<sup>+</sup>。

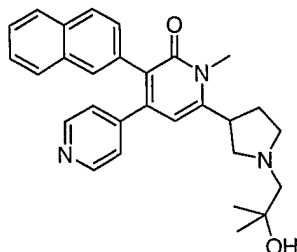
【実施例 26】

【0235】

6 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 1 -  
- メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1H - [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - オン

【0236】

【化53】



10

【0237】

表題の化合物を、実施例 25 に記載される方法により、2,2 - ジメチル - オキシランを用いて同様に合成した。この化合物は黄色固体として得られた。MS (ES+) : 454 (M+H)<sup>+</sup>。

20

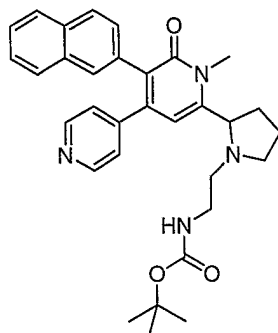
【実施例 27】

【0238】

{ 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【0239】

【化54】



30

【0240】

表題の化合物を、実施例 24 に記載される方法により、1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 2 - イル - 1H - [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - オンを用いて同様に合成した。この化合物は黄色固体として得られた。MS (ES+) : 525 (M+H)<sup>+</sup>。

40

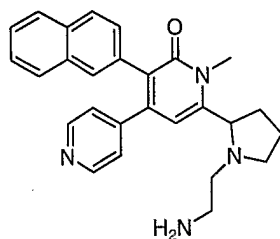
【実施例 28】

【0241】

6 - [ 1 - ( 2 - アミノ - エチル ) - ピロリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1H - [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - オン

【0242】

【化 5 5】



【 0 2 4 3 】

10

E t O A c 中の飽和 H C l 中の { 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - エチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 1 0 0 m g 、 0 . 1 9 ミリモル ) の懸濁液を R T で 4 時間攪拌した。次に、表題の化合物を濾過によって単離し、乾燥 E t O A c で洗浄した。M S ( E S + ) : 4 2 5 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【実施例 2 9】

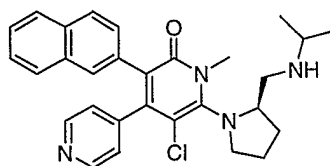
【 0 2 4 4 】

5 - クロロ - 6 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - オン

【 0 2 4 5 】

20

【化 5 6】



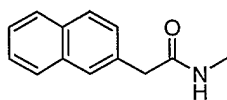
【 0 2 4 6 】

工程 A : N - メチル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - アセトアミド

【 0 2 4 7 】

30

【化 5 7】



【 0 2 4 8 】

ナフタレン - 2 - イル - 酢酸エチルエステル ( 4 2 . 8 g 、 2 0 0 ミリモル ) および 6 4 m L のメチルアミン ( H <sub>2</sub> O 中 4 0 重量 % ) の混合物を室温で一晩攪拌した。次に、白色沈殿を濾別し、水で洗浄した。真空中で乾燥させた後、表題の化合物を白色固体として得た。M S ( E S + ) : 2 2 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

40

【 0 2 4 9 】

工程 B : 3 - ヒドロキシ - N - メチル - 2 - ナフタレン - 2 - イル - 3 - ピリジン - 4 - イル - アクリルアミド

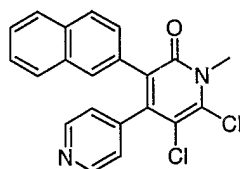
【 0 2 5 0 】



CN(C(=O)C(=C1C=CC=CC=C1)C2=CC=CC=N2)OCN1C(=O)C(=C(C2=CC=CC=C3C=CC=CC=C23)C4=CC=CC=N4)C=C1

【 0 2 5 6 】

## 【化 6 0】



## 【 0 2 5 7 】

無水塩化銅 (I I) (1.2 当量)、tert-ブチルニトリル (1.5 当量) および無水  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 mL) を、攪拌棒を備える二首 100 mL オープン乾燥丸底フラスコに窒素の下で入れた。生じる懸濁液を 40 に加熱した後、6-アミノ-1-メチル-3-ナフタレン-2-イル-1H-[4,4']ピピリジニル-2-オン (0.5 g、1.53 ミリモル) を加熱しながら徐々に添加した。加熱を 40 で 20 分間維持した。その反応物を RT に冷却し、2N  $\text{HCl}$  で失活させて DCM (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機相を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を除去した後、明黄色固体を得た。MS (ES+) : 381 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【 0 2 5 8 】

工程 E : 5-クロロ-6-[2-(イソプロピルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イル]-1-メチル-3-ナフタレン-2-イル-1H-[4,4']ピピリジニル-2-オン

20

マイクロ波管に 5, 6-ジクロロ-1-メチル-3-ナフタレン-2-イル-1H-[4,4']ピピリジニル-2-オン (0.300 g、0.8 ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (2 当量) およびイソプロピル-ピロリジン-2-イルメチル-アミン (1 当量) を入れた。その不均一懸濁液をマイクロ波中、150 で 10 分間加熱した。生じる褐色がかった懸濁液を DCM に溶解し、ISCO コンビフラッシュシステム (ISCO combiflash system) を混合液 97/3 DCM/MeOH と共に用いるフラッシュクロマトグラフィーによって粗製物を精製して表題の化合物を得た。MS (ES+) : 487 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【実施例 30】

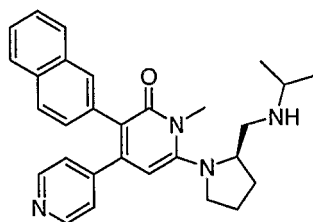
## 【 0 2 5 9 】

30

6-[2-(イソプロピルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イル]-1-メチル-3-ナフタレン-2-イル-1H-4[4,4']ピピリジニル-2-オン

## 【 0 2 6 0 】

## 【化 6 1】



40

## 【 0 2 6 1 】

攪拌棒を備える 100 mL 丸底フラスコに、窒素の下で、5-クロロ-6-[2-(イソプロピルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イル]-1-メチル-3-ナフタレン-2-イル-1H-[4,4']ピピリジニル-2-オン (0.200 g、0.41 ミリモル)、1-4-ジオキサン (10 mL) およびラネーニッケル (重量基準で 1:7) を入れた。生じる懸濁液を 90 で 30 分間加熱した。室温に冷却した後、その混合物をセライトで濾過し、溶媒を除去した。粗製生成物を、ISCO コンビフラッシュシステムを混合液 97/5 DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> と共に用いるフラッシュクロマトグラフィーに

50

よって精製し、表題の化合物を得た。MS (ES+) : 453 (M+H)<sup>+</sup>。

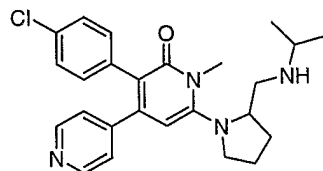
【実施例 31】

【0262】

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 6 - (2 - { [(メチルエチル) アミノ] メチル } ピロリジニル) - 4 - (4 - ピリジル) ヒドロピリジン - 2 - オン

【0263】

【化 62】



10

【0264】

DCM (2 mL) 中の塩化オキザリル (23 mL、0.259 ミリモル) の - 78 攪拌溶液にシリンジを介して DMSO (0.14 mL、1.94 ミリモル) を徐々に添加し、10 分間攪拌した後、カニューレを介して DCM (2 mL) 中の 3 - (4 - クロロフェニル) - 6 - [2 - ヒドロキシメチル] ピロリジニル - 1 - メチル - 4 - (4 - ピリジル) ヒドロピリジン - 2 - オン (実施例 17) (51 mg、0.129 ミリモル) の溶液を滴下により添加し、生じる溶液を - 78 で 20 分間攪拌した。その溶液全体を Et<sub>3</sub>N (0.31 mL、2.26 ミリモル) で処理した後、0 に 40 分間暖めた。水で希釈した後、分離した水層を DCM で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過および蒸発によりアルデヒドに相当する粗製物を得、それをクロロホルム (5 mL) に取ってイソプロピルアミン (0.1 mL、1.29 ミリモル)、酢酸 (2 滴) および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (0.14 g、0.65 ミリモル) と混合した。その混合物全体を 50 に 1 時間加熱し、NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) で希釈した後、室温に冷却した。分離した水層を DCM で抽出し、合わせた有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させて濾過した。減圧下で溶媒を除去することで粗製生成物を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 5 % MeOH) で精製して表題の化合物を黄色固体として得た。

20

30

【0265】

生物学的アッセイ

TNF - および IL - 1 - の産生を阻害する本発明の化合物の能力を特徴付けるのに以下のアッセイを用いた。第 2 アッセイは、試験化合物を経口投与下後のマウスにおける TNF - および / または IL - 1 - の阻害を測定することができる。第 3 アッセイ、グルカゴン結合阻害イン・ビトロ・アッセイは、グルカゴン結合を阻害する本発明の化合物の能力を特徴付けるのに用いることができる。第 4 アッセイ、シクロオキシゲナーゼ酵素 (COX - 1 および COX - 2) 阻害活性イン・ビトロ・アッセイは、COX - 1 および / または COX - 2 を阻害する本発明の化合物の能力を特徴付けるのに用いることができる。第 5 アッセイ、Raf キナーゼ阻害アッセイは、Raf キナーゼを活性化することによる MEK のリン酸化を阻害する本発明の化合物を特徴付けるのに用いることができる。

40

【0266】

リポ多糖活性化単球 TNF 産生アッセイ

単球の単離

細菌多糖 (LPS) で活性化された単球による TNF の産生を阻害する能力についてイン・ビトロで試験化合物を評価した。新鮮な残留源白血球 (血小板交換療法の副生物) を地元の血液銀行から得、Ficol - Paque Plus (Pharmacia) での密度勾配遠心によって末梢血単核細胞 (PBMC) を単離した。PBMC を、2 × 10<sup>6</sup> / mL で、2 % FCS、10 mM、0.3 mg / mL グルタミン酸塩、100 U / mL ペ

50

ニシリンGおよび100mg/mL硫酸ストレプトマイシンを含むように補足されたDMEM（完全培地）に懸濁させた。細胞をFalcon平底96ウェル培養プレート（200μL/ウェル）に塗布し、37℃および6%CO<sub>2</sub>で一晩培養した。200μL/ウェルの新鮮な培地で洗浄することにより非接着細胞を除去した。接着細胞（～70%単球）を含むウェルに100μLの新鮮な培地を再度補給した。

#### 【0267】

試験化合物ストック溶液の調製

試験化合物をDMZに溶解した。化合物ストック溶液を10-50μMの初期濃度に調製した。ストックをまず完全培地で20-200μMに希釈した。次に、完全培地で各化合物の9つの2倍連続希釈を調製した。

10

#### 【0268】

試験化合物での細胞の処理およびリポ多糖でのTNF産生の活性化

100μLの各試験化合物希釈液を、接着単球および100μL完全培地を含むマイクロタイターウェルに加えた。単球を試験化合物と共に60分間培養し、その時間に大腸菌K532に由来するリポ多糖30ng/mLを含む25μLの完全培地を各ウェルに添加した。細胞をさらに4時間培養した。次に、培養上清を除去し、ELISAを用いて上清中に存在するTNFを定量した。

#### 【0269】

TNF ELISA

平底96ウェルCorning High Binding ELISAプレートを150μL/ウェルの3μg/mLネズミ抗ヒトTNF-MAb（R&D System #MAB210）で一晩（4℃）コートした。次に、20mg/mL BSAを含むように補足された200μL/ウェルのCaCl<sub>2</sub>非含有ELISAバッファ（標準ELISAバッファ：20mM、150mM NaCl、2mM CaCl<sub>2</sub>、0.15mMチメロサル、pH7.4）を用いて、ウェルを室温で1時間ブロックした。プレートを100μLの試験上清（1：3希釈）または標準で洗浄および再補給した。標準は、1ng/mL組換えヒトTNF（R&D Systems）のストックからの11の1.5倍連続希釈からなるものであった。プレートを室温で1時間、オービタル・シェイカー（300rpm）上でインキュベートし、100μL/ウェルの、4：1の比でビオチニル化されている0.5μg/mLヤギ抗ヒトTNF-（R&D Systems #AB-210-NA）で洗浄および再補給した。プレートを40分間インキュベートし、100μL/ウェルの、0.02μg/mLのアルカリホスファターゼ結合ストレプトアビジン（Jackson ImmunoResearch #016-050-084）で洗浄および再補給した。プレートを30分間インキュベートし、200μL/ウェルの、1mg/mLのp-ニトロフェニルホスフェートで洗浄および再補給した。30分後、V<sub>max</sub>プレートリーダーを用いてプレートを405nmで読み取った。

20

30

#### 【0270】

データ解析

標準曲線を二次多項式に一致させ、この等式を濃度について解くことによって未知TNF-濃度をそれらのODから決定した。次に、二次多項式を用いて、TNF濃度を試験化合物に対してプロットした。次いで、この等式を、TNF産生の50%減少を生じる試験化合物の濃度の算出に用いた。

40

#### 【0271】

本発明の化合物は、当業者に公知の方法によってIL-1、IL-6および/またはIL-8の濃度を測定することにより、単球からのIL-1、IL-6および/またはBL-8のLPS誘導放出の阻害を示すこともできる。単球からのTNF-のLPS誘導放出を含む上記アッセイと同様の方式で、本発明の化合物は、当業者に公知の方法によってIL-1、IL-6および/またはIL-8の濃度を測定することにより、単球からのIL-1、IL-6および/またはIL-8のLPS誘導放出の阻害を示すこともできる。したがって、本発明の化合物はTNF-、IL-1、IL-6、およびIL-

50

8レベルの上昇したレベルを低下させることができる。これらの炎症性サイトカインの上昇したレベルを基底レベル以下に低下させることは、多くの疾患状態の制御、それらの進行の遅速化、およびそれらの緩和に好都合である。これらの化合物のすべては、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、およびIL-8がここで説明されるTNF- $\alpha$ 介在疾患の定義に十分な程度まで役割を果たす疾患状態の治療方法において有用である。

#### 【0272】

##### リポ多糖活性化THP1細胞TNF産生アッセイ

THP1細胞を新鮮なTHP1培地(RPMI 1640、10%熱不活性化FBS、1xPGS、1xNEAA、プラス30 $\mu$ M ME)に1E6/mLの濃度で懸濁させる。ウェル当たり100 $\mu$ リットルの細胞をポリスチレン96ウェル組織培養において平板培養する。1mg/mLの細菌LPSをTHP1培地中に調製してウェルに移す。試験化合物を100%DMSOに溶解し、ポリプロピレン96ウェルマイクロタイタープレート(薬物プレート)において連続的に3倍に希釈する。HI対照およびLO対照はDMSOのみを収容する。薬物プレートからの1マイクロリットルの試験化合物、次いで10 $\mu$ LのLPSを細胞プレートに移す。処理された細胞を、TNF- $\alpha$ を合成および分泌するように37 $^{\circ}$ Cで3時間誘導する。40マイクロリットルの調整培地を、0.44nM MAb610モノクローナルAb(R&D Systems)、0.34nMルテニル化AF210NAポリクローナルAb(R&D Systems)および44 $\mu$ g/mLヒツジ抗マウスM280 Dynabeads(Dynal)が補足された110 $\mu$ LのECLバッファ(50mMトリス-HCl pH8.0、100mM NaCl、0.05% Tween20、0.05% NaN<sub>3</sub> および1% FBS)を収容する96ウェルポリプロピレンプレートに移す。室温で振盪しながら2時間のインキュベーションの後、ELC M8 Instrument(IGEN Inc.)で反応を読み取る。低電圧をルテニル化TNF- $\alpha$ 免疫複合体に印加し、これは、TPA(Origlono中の活性成分)の存在下において、周期的な酸化還元反応を生じ、620nmの光を生じる。DMSOビヒクル単独(HI対照)の存在下におけるものと比較した化合物の存在下における分泌TNF- $\alpha$ の量を、以下の式を用いて算出する: 対照%(POC) = (cpd - 平均LO) / (平均HI - 平均LO) \* 100。(μM表示のPOCおよび阻害因子濃度からなる)データを、Levenburg-Marquardt非線形回帰アルゴリズムを用いて、4パラメータ式( $y = A + ((B - A) / (1 + ((x / C)^D))$ )(ここで、Aは最小y(POC)値であり、Bは最大y(POC)であり、Cは変曲点でのx(cpd濃度)であり、およびDは傾斜因子である)に一致させる。

#### 【0273】

以下の化合物がTHP1細胞アッセイ(LPS誘導TNF放出)において20 $\mu$ M以下のIC<sub>50</sub>値で活性を示す:

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-(R)-イソプロピルアミノ-メチル]-ピロリジン-1-イル]-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン;

5-(4-クロロ-フェニル)-2-[2-(S)-イソプロピルアミノ-メチル]-ピロリジン-1-イル]-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン;

5-(3-プロモ-フェニル)-2-[2-(イソプロピルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イル]-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン;

2-[2-(イソプロピルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イル]-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-5-(3-ピニル-フェニル)-3H-ピリミジン-4-オン;

5-(3-シクロプロピル-フェニル)-2-[2-(イソプロピルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イル]-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン;

10

20

30

40

50

- 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ;
- 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ;
- 6 - ( 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - メチル - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ;
- 2 - ( 2 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - メチル - 6 - [ 2 - ( 1 - フェニル - エチルアミノ ) - ピリジン - 4 - イル ] - 5 - m - トリル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ;
- 1 - ( 2 R - ヒドロキシ - プロピル ) - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;
- 1 - ( 2 S - ヒドロキシ - プロピル ) - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;
- 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;
- イソプロピル - [ 1 - ( 6 - ナフタレン - 2 - イル - 5 - ピリジン - 4 - イル - ピリダジン - 3 - イル ) - ピロリジン - 2 - イルメチル ] - アミン ;
- 6 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ( 2 - ナフチル ) - 4 - ( 4 - ピリジル ) - ヒドロピリジン - 2 - オン ;
- 6 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - ( メチルエチル ) ピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ( 2 - ナフチル ) - 4 - ( 4 - ピリジル ) ヒドロピリジン - 2 - オン ;
- 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - [ 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジニル ] - 1 - メチル - 4 - ( 4 - ピリジル ) - ヒドロピリジン - 2 - オン ;
- [ ( 1 R ) - ベンジル - 2 - ( 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 6 ' - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 , 1 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - 2 H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 1 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ;
- 1 - { ( 2 R ) - アミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;
- 1 - { ( 2 R ) - イソプロピルアミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;
- [ ( 1 S ) - ベンジル - 2 - ( 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 6 ' - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 , 1 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - 2 H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 1 - イル ) - エチル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ;
- 1 - { ( 2 S ) - アミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;
- 1 - { ( 2 S ) - イソプロピルアミノ - 3 - フェニル - プロピル } - 1 ' - メチル - 5 ' - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 ' H - [ 4 , 2 ' ; 4 ' , 4 " ] テルピリジン - 6 ' - オン ;
- { 2 - [ 3 - ( 1 - メチル - 5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - [ 4 , 4 ' ] ビピリジニル - 2 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - エチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ;
- 6 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - プロピル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ビピリジニル - 2 - オン ;
- 6 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - 1

- メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - オン ;  
 { 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 5 - ナフタレン - 2 - イル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - イル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - エチル ) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ;  
 6 - [ 1 - ( 2 - アミノ - エチル ) - ピロリジン - 2 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - オン ;  
 5 - クロロ - 6 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - オン ;  
 6 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピロリジン - 1 - イル ] - 1 - メチル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - 4 [ 4 , 4 ' ] ピピリジニル - 2 - オン ; および  
 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - メチル - 6 - ( 2 - ( [ ( メチルエチル ) アミノ ] メチル ) ピロリジニル ) - 4 - ( 4 - ピリジル ) ヒドロピリジン - 2 - オン。

10

## 【 0 2 7 4 】

マウスにおける L P S 誘導 T N F - 産生の阻害

オス D B A / 1 L A C J マウスにビヒクルまたはビヒクル中の試験化合物 ( ビヒクルは 0 . 0 3 N H C l 中の 0 . 5 % トラガカントゴムからなる ) を投与し、30 分後にリポ多糖 ( 2 m g / K g 、 I . V . ) を注射する。L P S 注射の 90 分後、血液を集め、血清を E L I S A によって T N F - レベルについて分析する。

## 【 0 2 7 5 】

本発明の化合物は、カラゲナン足浮腫、コラーゲン誘導関節炎およびアジュバント関節炎を含む炎症の動物モデル、例えば、カラゲナン足浮腫モデル ( C . A . W i n t e r ' s P r o c . S o c . E x p . B i o l . M e d . ( 1 9 6 2 ) v o l 1 1 1 , p 5 4 4 ; K . F . S w i n g l e , i n R . A . S c h e r r e r a n d M . W . W h i t e h o u s e , E d s . , A n t i - i n f l a m m a t o r y A g e n t s , C h e m i s t r y a n d P h a r m a c o l o g y , V o l . 1 3 - I I , A c a d e m i c , N e w Y o r k , 1 9 7 4 , p . 3 3 ) およびコラーゲン誘導関節炎 ( D . E . T r e n t h a m ' s J . E x p . M e d . ( 1 9 7 7 ) v o l . 1 4 6 , p 8 5 7 ; J . S . C o u r t e n a y , N a t u r e ( N e w B i o l . ) ( 1 9 8 0 ) , V o l 2 8 3 , p 6 6 6 ) における抗炎症特性を有することが示され得る。

20

30

## 【 0 2 7 6 】

C H O / h G L U R 細胞を用いる <sup>1 2 5</sup> I - グルカゴン結合スクリーニング

このアッセイは W O 9 7 / 1 6 4 4 2 に記載されており、これは参照してその全体がここに組み込まれる。

## 【 0 2 7 7 】

試薬

試薬は以下のように調製することができる : ( a ) 新鮮な 1 M o - フェナントロリン ( A l d r i c ) ( 1 9 8 . 2 m g / m L エタノール ) を調製する ; ( b ) 新鮮な 0 . 5 M D T T ( S i g m a ) を調製する ; ( c ) プロテアーゼ阻害剤混合物 ( 1 0 0 0 x ) : D M S O の m L 当たり 5 m g ロイペプシン、10 m g ベンズアミジン、40 m g パシトラシンおよび 5 m g ダイストリプシン阻害剤、およびアリコート を - 20 で保存する ; ( d ) 250 μ M ヒトグルカゴン ( P e n i n s u l a ) : 0 . 5 m g バイアルを 575 μ l の 0 . 1 N 酢酸に可溶化し ( 1 μ L がアッセイにおいて非特異的結合のための 1 μ M 最終濃度を生じる )、アリコート を - 20 で保存する ; ( e ) アッセイバッファ : 20 m M トリス ( p H 7 . 8 )、1 m M D T T および 3 m M o - フェナントロリン ; ( f ) 0 . 1 % B S A を含有するアッセイバッファ ( 標識を希釈するためのみ ; アッセイにおいて 0 . 0 1 % 最終 ) : 10 μ L 10 % B S A ( 熱不活性化 ) および 990 μ L アッセイバッファ ; ( g ) <sup>1 2 5</sup> I - グルカゴン ( N E N 、 受容体級、2200 C i / ミリモル ) : B S A を含有するアッセイバッファ中に 50 , 000 c p m / 25 μ L に希釈する ( アッセイにおいて約 50 p M 最終濃度 ) 。

40

50

## 【0278】

アッセイのためのCHO/hGLUR細胞の収穫

1. 集密フラスコから培地を除去した後、PBS (Ca、Mg非含有) および酵素非含有解離液 (Specialty Media, Inc.) で各々1回洗浄する。
2. 10 mL 酵素非含有解離液を添加し、37 で約4分間保持する。
3. 細胞を穏やかにタップして遊離させ、磨碎し、計数のためにアリコートを採取し、残部を1000 rpmで5分間遠心する。
4. ペレットをアッセイバッファに100  $\mu$ L 当たり75000細胞で再懸濁させる。

## 【0279】

CHO/hGLUR細胞の膜調製品を全細胞の代わりに同じアッセイ容積で用いることができる。膜調製品の最終タンパク質濃度はバッチ当たりを基準にして決定する。

10

## 【0280】

アッセイ

グルカゴン結合の阻害の決定は、式Iの化合物の存在下における $I^{125}$ -グルカゴン結合の減少を測定することによって行うことができる。試薬は以下のように組み合わせる：

## 【0281】

## 【表2】

	化合物／ ビヒクル	250 $\mu$ M グルカゴン	$^{125}$ I-グルカゴン	CHO/hGLUR細胞 Cells
総結合+化合物	--/5 $\mu$ L	--	25 $\mu$ L	100 $\mu$ L
	5 $\mu$ L/--	--	25 $\mu$ L	100 $\mu$ L
非特異的結合	--/5 $\mu$ L	1 $\mu$ L	25 $\mu$ L	100 $\mu$ L

20

30

## 【0282】

この混合物を22 で60分間、シェーカー上、275 rpmでインキュベートする。その混合物を、Innotech HarvesterまたはTomtec Harvesterを用いて氷冷20 mM トリスバッファ (pH 7.8) で4回洗浄しながら、予備浸漬 (0.5% ポリエチルイミン (PET)) GF/C フィルターマットで濾過する。フィルター中の放射能をガンマ-シンチレーションカウンターで決定する。

## 【0283】

このように、本発明の化合物はグルカゴン受容体へのグルカゴンの結合を阻害することを示すこともできる。

## 【0284】

シクロオキシゲナーゼ酵素活性アッセイ

ホルボールエステルに露出させることによって分化したヒト単球性白血病細胞株、THP-1はCOX-1のみを発現する；ヒト骨肉腫細胞株143BはCOX-2を優性に発現する。THP-1細胞は10% FBSを補足したRPMI完全培地において定型的に培養し、ヒト骨肉腫細胞 (HOSC) は10% ウシ胎児血清を補足した最小必須培地 (MEM-10% FBS) において培養する；すべての細胞インキュベーションは37 で、5% CO<sub>2</sub> を含有する加湿環境におけるものである。

40

## 【0285】

COX-1アッセイ

COX-1アッセイ用の調製において、THP-1細胞を集密まで成長させ、2% FBS

50



S および 10 mM ホルボール 12 - ミリスレート 13 - アセテート (TPA) を含有する RPMI に 1 : 3 に分割し、付着を防ぐためにシェーカー上で 48 時間インキュベートする。細胞をペレット化し、ハンクス緩衝生理食塩水 (HBS) に  $2.5 \times 10^6$  細胞 / mL の濃度で再懸濁させ、96 ウェル培養プレートに  $5 \times 10^5$  細胞 / mL の密度で塗布する。試験化合物を HBS で希釈して所望の最終濃度まで添加し、細胞をさらに 4 時間インキュベートする。アラキドン酸を 30 mM の最終濃度まで添加し、細胞を 37 で 20 分間インキュベートして、酵素活性を以下に説明されるように決定する。

#### 【0286】

##### COX - 2 アッセイ

COX - 2 アッセイのため、集密以下の HOSC をトリプシン処理し、1 ng ヒト IL - 1b / mL を含有する MEM - FBS 中に  $3 \times 10^6$  細胞 / mL で再懸濁させ、96 ウェル組織培養プレートにウェル当たり  $3 \times 10^4$  細胞の密度で塗布し、シェーカー上で 1 時間インキュベートして細胞を均一に分布させた後、さらに 2 時間静止インキュベートして付着させる。次に、培地を、2 % FBS (MEM - 2 % FBS) および 1 ng ヒト IL - 1b / mL を含有する MEM で置き換え、細胞を 18 - 22 時間インキュベートする。培地を 190 mL MEM で置き換えた後、HBS で希釈した 10 mL の試験化合物を所望の濃度が達成されるように添加し、細胞を 4 時間インキュベートする。上清を除去し、30 mM アラキドン酸を含有する MEM で置き換え、細胞を 37 で 20 分間インキュベートし、酵素活性を以下に説明されるように決定する。

#### 【0287】

##### 決定される COX 活性

アラキドン酸と共にインキュベートした後、1 N HCl を添加することによって反応を停止させ、次に 1 N NaOH で中和し、遠心して細胞残滓をペレット化する。HOSC および THP - 1 細胞上清の両者におけるシクロオキシゲナーゼ酵素活性を、商業的に入手可能な ELISA (Neogen #404110) を用いて  $PGE_2$  の濃度測定することによって決定する。校正には  $PGE_2$  の標準曲線を用い、商業的に入手可能な COX - 1 および COX - 2 阻害剤を標準対照として含める。

#### 【0288】

##### Raf キナーゼ アッセイ

イン・ビトロ Raf キナーゼ活性を、GB1, 238, 959 (参照によりその全体がここに組み込まれる) に記載されるように、活性化 Raf キナーゼによる基質 MEK (Map キナーゼ / ERK キナーゼ) のリン酸化の程度によって測定する。リン酸化 MEK をフィルター上に捕捉し、放射標識リン酸塩の組み込みをシンチレーション計数によって定量する。

#### 【0289】

##### 材料:

活性化 Raf は、「Glu - Glu」- エピトープタグ付け Raf、val<sup>12</sup> - H - Ras、および Lck を発現するバキュロウイルスでの Sf9 細胞の三重トランスフェクションによって生成する。「Glu - Glu」- エピトープ、Glu - Try - Met - Pro - Met - Glu、は完全長 c - Raf のカルボキシ末端に融合させた。

触媒的不活性 MEK (K97A 突然変異体) は、c 末端「Glu - Glu」エピトープタグ付け K97A MEK1 を発現するバキュロウイルスでトランスフェクトした Sf9 細胞において生成する。

抗「Glu - Glu」抗体は: Grussenmeyer ら, Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A. pp 7952 - 7954, 1985 に記載されるように成長させた細胞から精製した。

カラムバッファ: 20 mM トリス pH 8、100 mM NaCl、1 mM EDTA、2.5 mM EGTA、10 mM MgCl<sub>2</sub>、2 mM DTT、0.4 mM AEBF、0.1 % n - オクチルグルコピラノシド、1 nM オカダ酸、並びに各々 10 µg / m

10

20

30

40

50

Lのベンズアミジン、ロイペプチン、ペプスタチン、およびアプロチニン。

5×反応バッファ：125mM HEPES pH=8、25mM MgCl<sub>2</sub>、5mM EDTA、5mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、100μg/mL BSA。

酵素希釈バッファ：25mM HEPES pH8、1mM EDTA、1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、400μg/mL BSA。

停止溶液：100mM EDTA、80mMピロ硫酸ナトリウム。

フィルタープレート：Milipore multiscreen # SE3M078E3、Immobilon-P(PVDF)。

【0290】

方法：

タンパク質精製：Sf9細胞にバキュロウイルスを感染させ、Williamsら, Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A. pp 2922-2926, 1992に記載されるように成長させた。引き続きすべての工程は氷上または4℃で行った。細胞をペレット化し、カラムバッファ中で超音波処理によって溶解した。溶解物を17,000×gで20分間回転させた後、0.22μm濾過を行った。エピトプタグ付けタンパク質を、「Glu-Glu」抗体が結合しているGammaBind Plusアフィニティカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。タンパク質をカラムに乗せた後、2カラム容積のカラムバッファで連続的に洗浄し、カラムバッファ中の50μg/mL Glu-Tyr-Met-Pro-Met-Gluで溶出した。

【0291】

Rafキナーゼアッセイ：試験化合物を、10-100μMから開始する10の3倍希釈を用いて評価した。10μLの、10%DMSOに溶解した試験阻害剤または対照をアッセイプレートに添加し、次いで10μL 5×反応バッファ、1mM <sup>33</sup>P-ATP(20μCi/mL)、0.5μL MEK(2.5mg/mL)、1μL 50mM -メルカプトエタノールを含有する混合物30μLを添加した。1mM DTTおよび反応時間経過全体で直線キネティクスを生じる量の活性化Rafを含有する酵素希釈バッファ10μLを添加することによって反応を開始させた。反応物を混合して室温で90分間インキュベートし、50μL停止溶液を添加することによって停止させた。この停止溶液の90μLアリコートにGFP-30セルロースマイクロタイターフィルタープレート(Polyfiltroics)上に移し、そのフィルターを4ウェル溶液の5%リン酸で洗浄して乾燥させた後、25μLシンチレーションカクテルを再補給した。それらのプレートを、<sup>33</sup>Pガンマ放射について、TopCount Scintillation Readerを用いて計数した。

【0292】

作製することができる他の化合物には以下が含まれる：

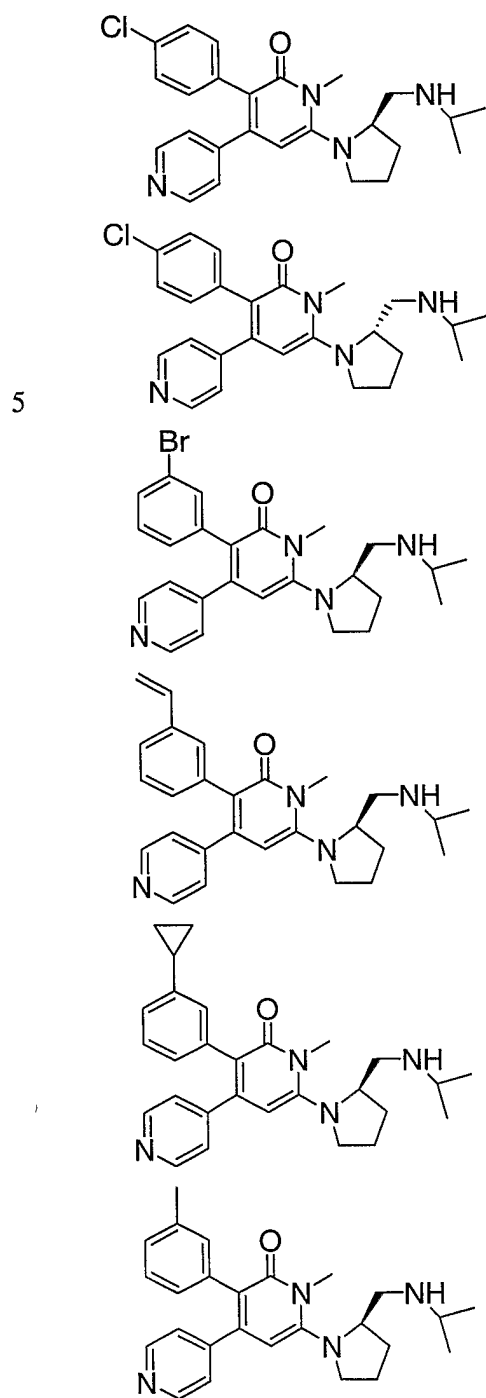
【0293】

10

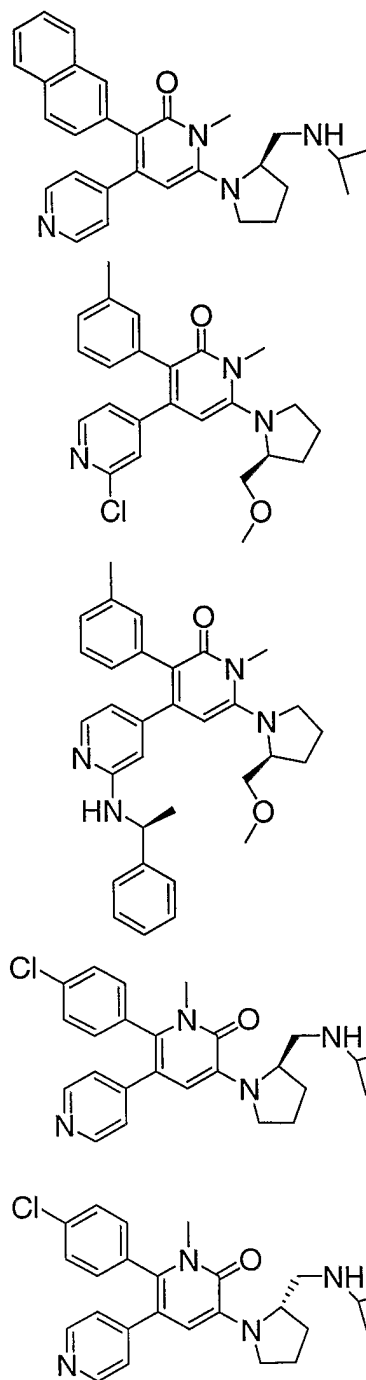
20

30

## 【化 6 3】



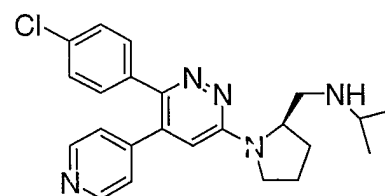
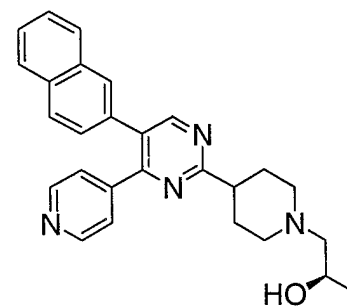
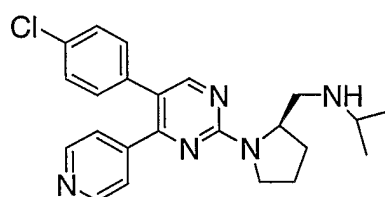
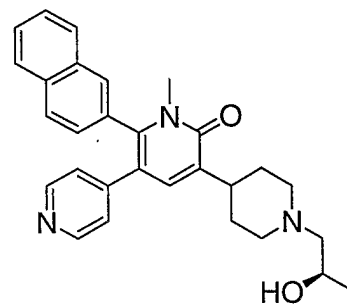
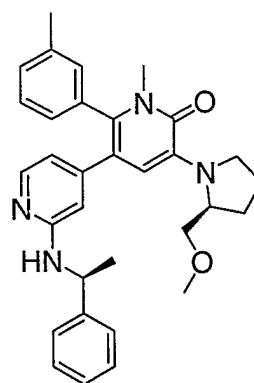
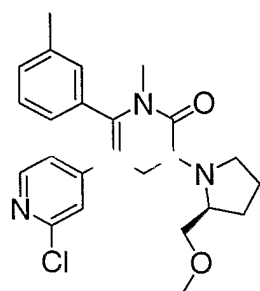
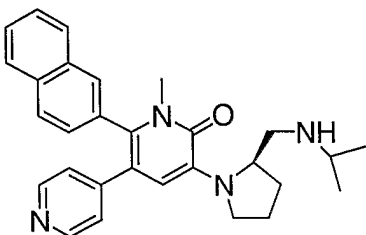
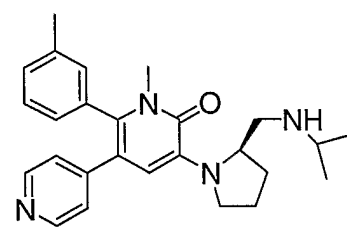
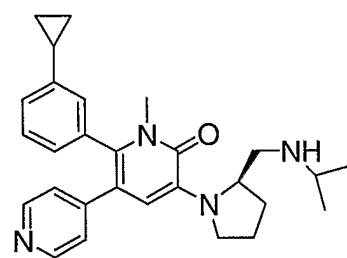
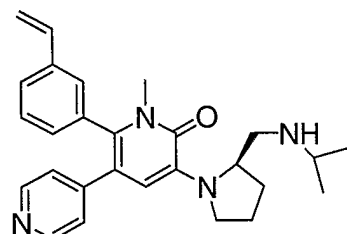
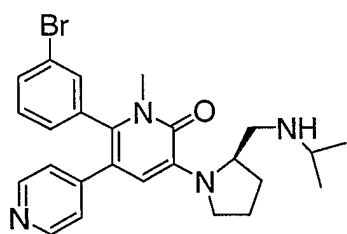
10



10

20

30



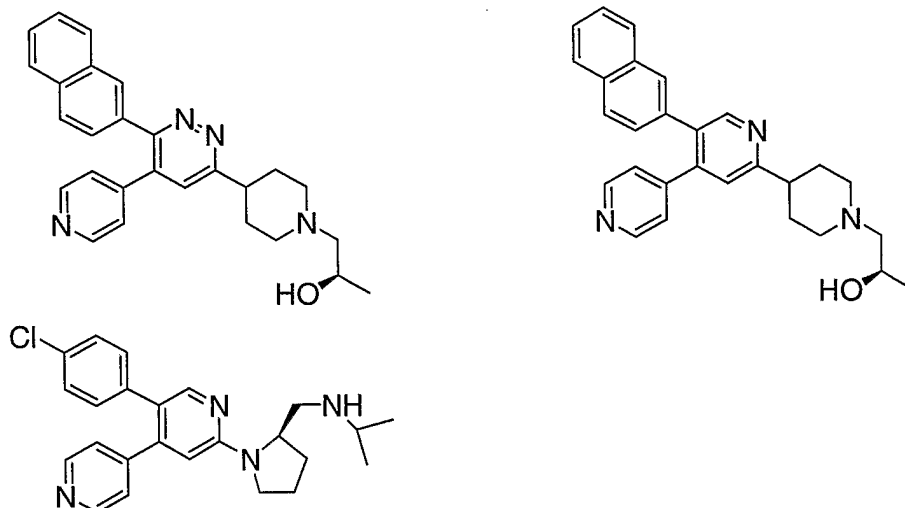
10

5

20

30

40



10

## 【0294】

本発明の化合物は単独の活性医薬として投与することができるが、1種類以上の本発明の化合物または他の薬剤と組み合わせて用いることもできる。組合せとして投与するとき、その治療薬は同時もしくは異なる時期に投与される別々の組成物として処方することができ、または治療薬は単一の組成物として投与することができる。

20

## 【0295】

前記は単に本発明を説明するものであり、本発明を開示される化合物に限定しようとするものではない。当業者に明白である変形および変更が添付の請求の範囲において定義される本発明の精神および性質内にあることが意図される。

## 【0296】

前記説明から、当業者は本発明の本質的な特徴を容易に確認することができ、および、それらの精神および範囲から逸脱することなく、様々な用途および条件に適合するように本発明の様々な変更および修正をなすことができる。

## 【0297】

TNF-、IL-1、IL-6、およびIL-8介在疾患、癌、および/または高血糖症の治療のため、本発明の化合物を経口で、非経口で、吸入スプレーにより、直腸で、または局所的に、通常の医薬適合性の担体、補助剤、およびピヒクルを含有する投与単位処方として投与することができる。非経口という用語は、ここで用いられる場合、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、輸液技術または腹腔内を含む。

30

## 【0298】

ここでの疾患および障害の治療は、例えば痛み、炎症等の、予防的治療を必要とするものと信じられる被検体（すなわち、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト）への本発明の化合物、それらの医薬塩、またはそのいずれかを含有する医薬組成物の予防的投与をも含むものである。

40

## 【0299】

TNF-、IL-1、IL-6、およびIL-8介在疾患、癌、および/または高血糖症を本発明の化合物および/または本発明の組成物で治療するための投薬計画は、疾患のタイプ、患者の年齢、体重、性別、医学的状態、状態の重篤性、投与経路、および用いられる化合物を含む様々な要素に基づく。したがって、投薬計画は広範に変化し得るが、標準法を用いて定型的に決定することができる。毎日体重キログラム当たり約0.01mgから30mgのオーダー、好ましくは約0.1mgから10mg/kg、より好ましくは約0.25mgから1mg/kgがここに開示されるすべての使用方法に有用である。

## 【0300】

本発明の薬学的に活性の化合物を通常の薬学の方法に従って処理し、ヒトおよび他の動

50

物を含む患者に投与するための医薬を生成することができる。

【0301】

経口投与については、医薬組成物は、例えば、カプセル、錠剤、懸濁液、または液体の形態であり得る。医薬組成物は、好ましくは、所定の量の活性成分を含有する投与単位の形態で作製する。例えば、これらは約1から2000mg、好ましくは約1から500mg、より好ましくは約5から150mgの量の活性成分を含有することができる。ヒトまたは他の動物に適する1日服用量は、患者の状態および他の要素に依存して広範に変化し得るが、ここでもまた、定型的な方法を用いて決定することができる。

【0302】

活性成分は、生理食塩水、デキストロース、または水を含む適切な担体を含有する組成物として、注射によって投与することもできる。1日非経口投与計画は約0.1から約30mg/全体重kg、好ましくは約0.1から約10mg/kg、より好ましくは約0.25mgから1mg/kgである。

【0303】

注射用調製品、例えば、無菌注射用水性もしくは油性懸濁液を適切な分散もしくは湿潤剤または懸濁剤を用いる公知に従って処方することができる。無菌注射用調製品は、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いることができる許容し得るビヒクルおよび溶媒のうちにあるのは、水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌不揮発油が溶媒または懸濁媒体として通常に用いられる。この目的のため、合成モノもしくはジグリセリドを含むあらゆる配合不揮発油を用いることができる。加えて、オレイン酸のような脂肪酸に注射剤の調製における用途が見出される。

【0304】

薬物を、通常温度では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって、直腸内で溶解して薬物を放出する、適切な非刺激性賦形剤、例えば、カカオ脂およびポリエチレングリコールと混合することによって薬物を直腸投与するための座剤を調製することができる。

【0305】

本発明の化合物の活性成分の適切な局所投与量は、毎日1から4回、好ましくは1もしくは2回投与される、0.1mgから150mgである。局所投与については、活性成分は0.001%から10%w/w、例えば、処方の重量基準で1%から2%を構成することができ、10%w/wまでもを構成することができるが、好ましくは5%w/w以下、より好ましくは処方の0.1%から1%である。

【0306】

局所投与に適する処方には、皮膚を通して浸透するのに適する液体または半液体調製品（例えば、リニメント、ローション、軟膏、クリーム、もしくはペースト）および眼、耳、もしくは鼻への投与に適する液滴が含まれる。

【0307】

投与のため、本発明の化合物は、通常、指示される投与経路に適する1種類以上の補助剤と組み合わせられる。化合物は、通常の投与のため、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、アラビアゴム、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリジン、および/またはポリビニルアルコールと混合し、錠剤化およびカプセル封入することができる。その代わりに、本発明の化合物を生理食塩水、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、ラッカセイ油、綿実油、ゴマ油、トラガカントゴム、および/または様々な緩衝液に溶解することもできる。他の補助剤および投与方式は薬学分野において公知である。担体または希釈剤は時間遅延材料、例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを単独で、またはワックスもしくは当該技術分野において公知の他の材料と共に含むことができる。

## 【 0 3 0 8 】

医薬組成物は固体形態（顆粒、粉末もしくは座剤を含む）または液体形態（例えば、溶液、懸濁液、もしくはエマルジョン）で製造することができる。医薬組成物は通常の医薬操作、例えば、無菌化に処することができ、および／または通常の補助剤、例えば、保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤等を含むことができる。

## 【 0 3 0 9 】

経口投与用の固体投与形態には、カプセル、錠剤、ピル、粉末、および顆粒が含まれ得る。そのような固体投与形態においては、活性化化合物を少なくとも１種類の不活性希釈剤、例えば、スクロース、ラクトース、またはデンプンと混合することができる。そのような投与形態は、通常の実務と同様に、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤を含むこともできる。カプセル、錠剤、およびピルの場合、投与形態は緩衝剤を含むこともできる。加えて、錠剤およびピルは腸溶性コーティングを備えて調製することができる。

10

## 【 0 3 1 0 】

経口投与用の液体投与形態には、当該技術分野において通常用いられる不活性希釈剤、例えば、水を含有する、医薬適合性のエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが含まれ得る。そのような組成物は補助剤、例えば、湿潤剤、甘味料、香味料、および香料を含有することもできる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/16	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
			A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	39/02	

- (72)発明者 チヤン, ダウエイ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、ブライジング・スター・  
ドライブ・ 3 0 3 0
- (72)発明者 ツアオ, クオ - チヤン  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、ピア・リオ・ 4 2 3 5
- (72)発明者 ゴールドバーグ, マーティン・エイチ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 3 5、レセダ、アーチウツド・ 1 9 0 5 0・ナンバー・  
1
- (72)発明者 ホン、ファン - ツアオ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、リンメア・ドライブ・ 8  
2 2
- (72)発明者 シヤム、ケルビン・ケイ・シー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、ラ・カサ・コート・ 3 1  
1 1
- (72)発明者 タデツセ、セイフ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 3 0 6 5、シミ・バレー、カントリー・クラブ・ドライブ・  
4 5 6



- (72)発明者 タマヨ、ヌリア・エイ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０、ニューベリー・パーク、カミノ・デ・ラ・ロサ・  
４３９４
- (72)発明者 ワイラー、クルト・イー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３６０、サウザンド・オークス、ローリングス・アベニユ  
ー・３１５２
- (72)発明者 リヤオ・ホンユー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３６０、サウザンド・オークス、ワーウィック・アベニユ  
ー・７５１

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特表２００２－５１４１９６（ＪＰ，Ａ）  
特表２００２－５１４１９５（ＪＰ，Ａ）

- (58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)  
C07D 401/00-421/14  
A61K 31/33-33/44  
CA/REGISTRY(STN)