

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4245130号
(P4245130)

(45) 発行日 平成21年3月25日 (2009.3.25)

(24) 登録日 平成21年1月16日 (2009.1.16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/47 (2006.01)

C O 7 D 239/47 Z

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

請求項の数 20 (全 116 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-554676 (P2002-554676)
 (86) (22) 出願日 平成13年12月4日 (2001.12.4)
 (65) 公表番号 特表2004-517855 (P2004-517855A)
 (43) 公表日 平成16年6月17日 (2004.6.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/014182
 (87) 国際公開番号 W02002/053557
 (87) 国際公開日 平成14年7月11日 (2002.7.11)
 審査請求日 平成16年11月17日 (2004.11.17)
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP00/12890
 (32) 優先日 平成12年12月18日 (2000.12.18)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 500226786
 アクテリオン ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 Actelion Pharmaceuticals Ltd
 スイス連邦共和国 シーエッチー 4 1 2 3
 アルシュビル ゲベルビーストラッセ
 1 6
 Gewerbestrass 16, CH
 -4123 Allschwil, Swi
 tzerland
 (74) 代理人 100076141
 弁理士 市之瀬 官夫

最終頁に続く

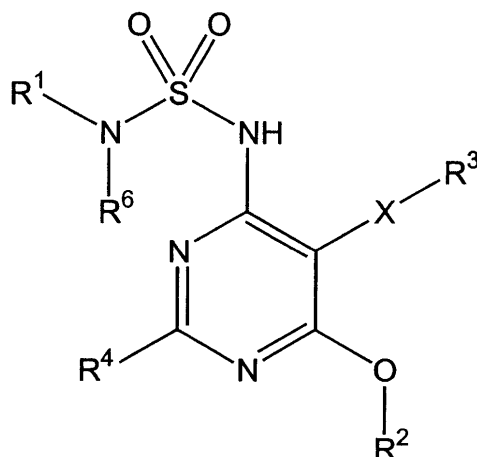
(54) 【発明の名称】 新規なスルファミド類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物：

【化 1】



一般式 I

式中、

R^1 は、1 乃至 4 個の炭素原子のアルキルで置換されていてもよいフェニル；フェニルアルキル、ここでフェニル基はハロゲン及び 1 乃至 4 個の炭素原子のアルコキシからなる基から独立に選ばれる置換基で 1 乃至 2 回置換されていてもよく、ここでアルキル基は 1 乃至 4 個の炭素原子のアルキルであり；ベンゾジオキソリル；1 乃至 4 個の窒素原子を含む 6 員環の芳香族環、ここで前記 6 員環の芳香族環は 1 乃至 4 個の炭素原子のアルキルで置換されていてもよく；ヘテロアリール-アルキル、ここでアルキル基は 1 乃至 4 個の炭素原子のアルキルであり、ここでヘテロアリールは 1 個の酸素原子又は 1 個の窒素原子又は 1 個の硫黄原子を含む 5 員環の芳香族環、1 乃至 4 個の窒素原子を含む 6 員環の芳香族環及びベンゾジオキソリルから選ばれ；3 乃至 7 個の炭素原子のシクロアルキル；シクロアルキル-アルキル、ここでシクロアルキルは 3 乃至 7 個の炭素原子のシクロアルキルであり、アルキルは 1 乃至 4 個の炭素原子のアルキルであり；1 乃至 7 個の炭素原子のアルキル；水素を表し；又は R^6 と共に、環にすでにある窒素原子に加えて、窒素、酸素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子をさらに含む飽和の 6 員環を形成してもよい；

R^2 は、 $-CH_3$ ； $-(CH_2)_n-Y-R^a$ ； $-(CH_2)_m-C(C)(CH_2)_p-Z-R^a$ ； $-(CH_2)_k-C(R^b)=CR^cR^d$ ；又は $-CH_2$ -テトラヒドロフラン-2-イルを表す；

R^3 は、ハロゲン、1 乃至 4 個の炭素原子のアルキル及び 1 乃至 4 個の炭素原子のアルコキシからなる基から独立に選ばれる置換基で 1 又は 2 回置換されていてもよいフェニルを表す；

R^4 は、水素；1 乃至 4 個の炭素原子のアルキルチオ；1 乃至 4 個の窒素原子を含む 5 員環の芳香族環で置換されていてもよい 1 乃至 4 個の窒素原子を含む 6 員環の芳香族環；窒素、酸素及び硫黄から選ばれる 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む飽和の 6 員環；又は 3 乃至 7 個の炭素原子のシクロアルキルを表す；

R^6 は、水素；1 乃至 4 個の炭素原子のアルキルを表し、又は R^1 と共に、環にすでにある窒素原子に加えて、窒素、酸素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子をさらに含む飽和の 6 員環を形成してもよい；

X は、酸素；又は結合を表す；

Y は、結合、 $-O-$ ；又は $-NH$ を表す；

Z は、結合を表す；

k は、整数 1、2、3、4、5 又は 6 を表す；

n は、整数 2、3、4、5 又は 6 を表す；

m は、整数 1、2、3、4 又は 5 を表す；

p は、整数 0 (ゼロ)、1、2 又は 3 を表す；

R^a は、フェニル；1 乃至 4 個の窒素原子を含む 6 員環の芳香族環、該環はハロゲン、トリフルオロメチル、1 乃至 4 個の炭素原子のアルキル又は 1 乃至 4 個の炭素原子のアルコキシで置換されていてもよく；硫黄原子及び窒素原子を含む 5 員環の芳香族環；1 乃至 4 個の炭素原子のアルキル；又は水素を表す；

R^b 及び R^c は、それぞれ水素を表す；

R^d は水素；又は 1 乃至 4 個の炭素原子のアルキルを表す；

又は、光学的に純粋なエナンチオマー又はジアステレオマー、エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体の混合物及びメソ形、又は式 I の化合物の医薬品として許容可能な塩。

【請求項 2】

X が酸素を表し、 R^3 がフェニル又はハロゲン、1 乃至 4 個の炭素原子のアルキル、1 乃至 4 個の炭素原子のアルコキシで置換されたモノ置換フェニルを表す請求項 1 に記載の式 I の化合物；又はこのような化合物の医薬品として許容可能な塩。

【請求項 3】

X が酸素を表し、 R^3 がフェニル又は 1 乃至 4 個の炭素原子のアルコキシで置換されたモノ置換フェニルを表し； R^2 が $-(CH_2)_n-Y-R^a$ (ここで、n、Y および R^a は請求項 1 の一般式 I で定義したものと同一) を表す請求項 1 に記載の式 I の化合物；又はこ

10

20

30

40

50

のような化合物の医薬品として許容可能な塩。

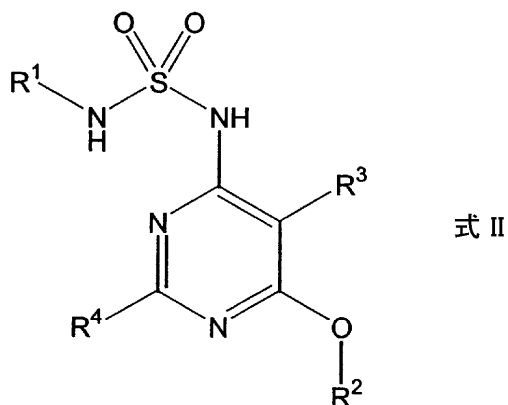
【請求項 4】

X が酸素を表し、 R^3 がフェニル又は 1 乃至 4 個の炭素原子のアルコキシで置換されたモノ置換フェニルを表し； R^2 が $-(CH_2)_2-O-R^a$ (ここで、 R^a は請求項 1 の一般式 I で定義したものと同じ) を表す請求項 1 に記載の式 I の化合物；又はこのような化合物の医薬品として許容可能な塩。

【請求項 5】

式 I I の化合物でもある請求項 1 に記載の式 1 の化合物

【化 2】

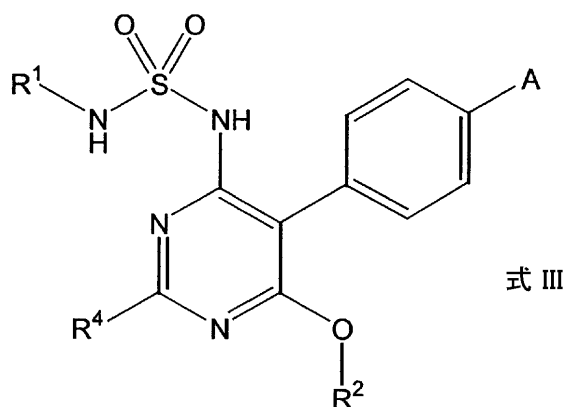


式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、請求項 1 の一般式 I で定義したものと同じであり；又は光学的に純粋なエナンチオマー又はジアステレオマー、エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体の混合物およびメソ形又は式 II の化合物の医薬品として許容可能な塩。

【請求項 6】

式 III の化合物でもある請求項 1 に記載の式 I の化合物

【化 3】

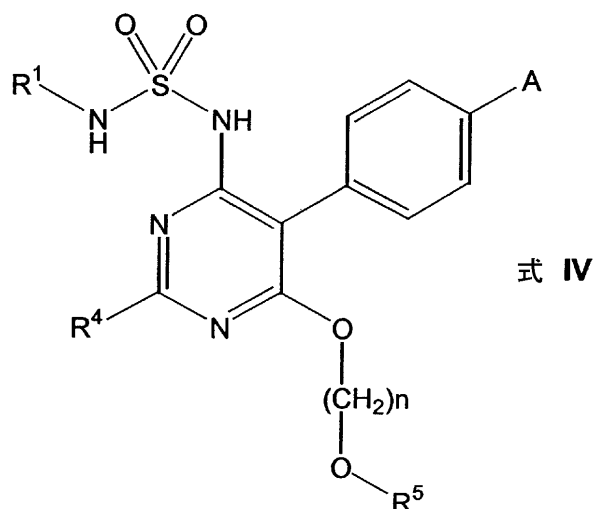


式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は請求項 1 の一般式 I で定義したものと同じであり、A は水素、メチル、エチル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル又はメトキシを表し；又は光学的に純粋なエナンチオマー又はジアステレオマー、エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物およびメソ形、又は式 III の化合物の医薬品として許容可能な塩。

【請求項 7】

式 IV の化合物でもある請求項 1 に記載の式 I の化合物

【化 4】



10

式中、 R^1 、 R^4 および n は、請求項 1 の一般式 I で定義したものと同一であり、

A は請求項 6 の式 III で定義したものと同一であり、

R^5 は水素、1 乃至 4 個の炭素原子のアルキル；フェニル；ハロゲン、トリフルオロメチル、1 乃至 4 個の炭素原子のアルキル又は 1 乃至 4 個の炭素原子のアルコキシで置換されていてもよい 1 乃至 4 個の窒素原子を含む 6 員環の芳香族環；又は硫黄原子及び窒素原子を含む 5 員環の芳香族環を表し；

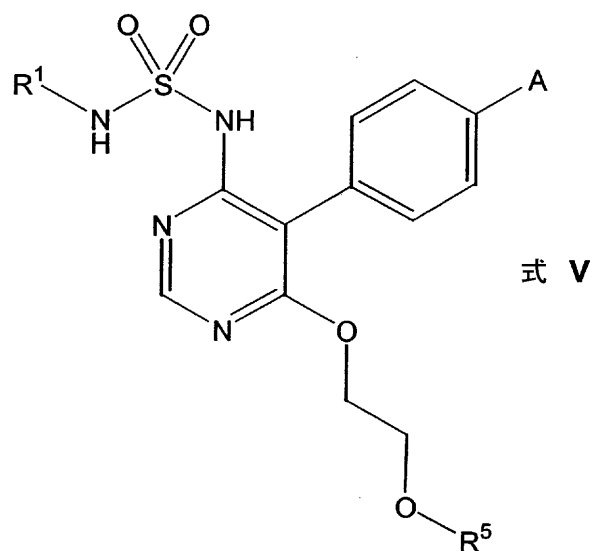
20

又は光学的に純粋なエナンチオマー又はジアステレオマー、エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体の混合物及びメソ形、又は式 IV の化合物の医薬品として許容可能な塩。

【請求項 8】

式 V の化合物でもある請求項 1 に記載の式 I の化合物

【化 5】



30

40

式中、 R^1 は請求項 1 の一般式 I で定義したものと同一であり、

A は請求項 6 の式 III で定義したものと同一であり、

R^5 は水素、1 乃至 4 個の炭素原子のアルキル；フェニル；ハロゲン、トリフルオロメチル、1 乃至 4 個の炭素原子のアルキル又は 1 乃至 4 個の炭素原子のアルコキシで置換されていてもよい 1 乃至 4 個の窒素原子を含む 6 員環の芳香族環；又は硫黄原子及び窒素原子

50

を含む 5 員環の芳香族環を表し；

又は光学的に純粋なエナンチオマー又はジアステレオマー、エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体の混合物およびメソ形、又は式 V の化合物の医薬品として許容可能な塩。

【請求項 9】

R⁵ がハロゲン、トリフルオロメチル、1 乃至 4 個の炭素原子のアルキル又は 1 乃至 4 個の炭素原子のアルコキシで置換されていてもよい 1 乃至 4 個の窒素原子を含む 6 員環の芳香族環、又は硫黄原子及び窒素原子を含む 5 員環の芳香族環を表す請求項 8 に記載の式 V の化合物；

又は光学的に純粋なエナンチオマー又はジアステレオマー、エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体の混合物およびメソ形又はこのような化合物の医薬品として許容可能な塩。

【請求項 10】

以下の化合物から選ばれる請求項 1 に記載の式 I の化合物：

ピリジン-2-イル-カルバミン酸 2-[5-(2-メトキシ-フェノキシ)-6-(ベンジルスルファミン酸アミド)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イルオキシ]-エチルエステル；

ピリジン-2-イル-カルバミン酸 2-[5-[2-メトキシ-フェノキシ)-6-(4-メトキシベンジルスルファミン酸アミド)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イルオキシ]-エチルエステル；

ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イル]-アミド；

シクロプロピルメチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イル]-アミド；

フラン-2-イル-メチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イル]-アミド；

シクロプロピルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イル]-アミド；

ベンジルスルファミン酸-[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド；

ベンジルスルファミン酸-[5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

フラン-2-イル-メチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド；

シクロプロピルメチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

シクロプロピルメチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド；

シクロプロピルメチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-p-トリル-ピリミジン-4-イル]-アミド；

ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-2-ピリジン-4-イル-5-p-トリル-ピリミジン-4-イル]-アミド；

ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-アミド；

エチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

エチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

エチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピ

10

20

30

40

50

リミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-ブromo-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-2-イル-メチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 チオフェン-2-イル-メチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ベンジルスルファミン酸[5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-ブromo-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド；及び
 エチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 又はこのような化合物の医薬品として許容可能な塩。

【請求項 11】

以下の化合物から選ばれる請求項 1 に記載の式 I の化合物

ピリジン-2-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-2-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-2-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-3-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-3-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-3-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-4-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-4-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-4-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-2-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-2-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-2-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-3-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-3-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-3-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；
 ピリジン-4-イル-メチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

10

20

30

40

50

シクロペンチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

50

シクロプロピルメチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

N-ベンジルメチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

N-ベンジルメチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

N-ベンジルメチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

N-ベンジルメチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

N-ベンジルメチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；及び

N-ベンジルメチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

10

又はこのような化合物の医薬品として許容可能な塩。

【請求項12】

エンドセリンの役割に関連する疾患であって、該疾患が循環器系疾患および増殖性疾患から選ばれる疾患の治療のための、請求項1乃至11のいずれか一つの化合物および通常の担体物質および補助剤を含む医薬組成物。

20

【請求項13】

エンドセリンの役割に関連する疾患であって、該疾患が偏頭痛、喘息、高脂血症及び炎症性疾患から選ばれる疾患の治療のための、請求項1乃至11のいずれか一つの化合物および通常の担体物質および補助剤を含む医薬組成物。

【請求項14】

エンドセリンの役割に関連する疾患であって、該疾患が循環器系疾患、高脂血症、増殖性疾患、偏頭痛、および炎症性疾患から選ばれる疾患の治療のために、薬剤として使用する請求項1乃至11のいずれか一つの化合物。

【請求項15】

エンドセリンの役割に関連し、治療のために両E_{T_A}およびE_{T_B}受容体の遮断を必要とする疾患の治療のために薬剤として使用する請求項1乃至11のいずれか一つの化合物。

30

【請求項16】

エンドセリンの役割に関連し、治療のためにE_{T_A}-受容体の選択的遮断を必要とする疾患治療のために薬剤として使用する請求項1乃至11のいずれか一つの化合物。

【請求項17】

エンドセリンの役割に関連し、治療のためにE_{T_B}-受容体の選択的遮断を必要とする疾患治療のために薬剤として使用する請求項1乃至11のいずれか一つの化合物。

【請求項18】

エンドセリンの役割に関連した疾患であって、該疾患が循環器系疾患および増殖性疾患から選ばれる疾患の治療のための治療用医薬組成物の製造のための活性成分として、請求項1乃至11のいずれか一つの単一又は複数の化合物の使用。

40

【請求項19】

エンドセリン活性に関連した疾患であって、該疾患が偏頭痛、喘息、高脂血症及び炎症性疾患から選ばれる疾患の治療用医薬組成物の製造のための活性成分として、請求項1乃至11のいずれか一つの単一又は複数の化合物の使用。

【請求項20】

エンドセリンの役割に関連した疾患の治療のために、活性成分として請求項1乃至11のいずれか一つで請求された一つ又は一つ以上の化合物を含む医薬組成物の製造方法であり、該製造方法は、それ自体既知の方法で、一つ又は一つ以上の活性成分を医薬品として

50

許容可能な賦形剤と混合することからなる、医薬組成物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【発明の属する技術分野】

本発明は、一般式Ⅰの新規なピリミジン-スルファミド類および医薬組成物の調製における活性成分としてのそれらの使用に関するものである。本発明は、また、それらの化合物の製造方法、一般式Ⅰの化合物を1種又は1種以上含有する医薬組成物、および、特にエンドセリン受容体拮抗薬としてのそれらの使用に関する。

【0001】

【従来の技術】

エンドセリン類(ET-1、ET-2、およびET-3)は、ほとんど全ての組織において産生され、活性を示す、21個のアミノ酸からなるペプチドである(M.柳沢ら:Nature(1988)332:411)。エンドセリン類は、強力な血管収縮剤であり、心臓、腎臓、内分泌および免疫の諸機能の重要なメディエーターである(MA McMillenら:J. Am. Coll. Surg. (1995)180:621)。それらは気管支収縮に関与し、神経伝達物質の遊離、炎症細胞の活性化、線維化、細胞増殖および細胞分化を調節する(GM Rubanyia:Pharmacol. Rev. (1994)46:328)。

【0002】

2種のエンドセリン受容体が哺乳動物においてクローン化され、特性が記述されている(ET_A, ET_B)(H. Araiら:Nature(1990)348:730; T. 桜井ら:Nature(1990)348:732)。ET_A受容体は、ET-3に対するよりもET-1およびET-2に対してより高い親和性を特徴とする。それは、血管平滑筋細胞に多く発現し、血管収縮性および増殖性反応を媒介する(EH Ohlsteinら:Drug Dev. Res. (1993)29:108)。これとは対照的に、ET_B受容体は、3種のエンドセリンイソペプチドに対して同等の親和性を有し、線状形態のエンドセリン、テトラアラエンドセリンおよびサラホトキシンS6Cに結合する(Y. 小川ら:BBRC(1991)178:248)。この受容体は、血管内皮および平滑筋に局在し、肺および脳においても同様にとくに豊富である。内皮細胞からのET_B受容体は、一酸化窒素および/またはプロスタサイクリンの遊離を介して、ET-1およびET-3に対する一過性血管拡張反応を媒介し、一方、平滑筋細胞からのET_B受容体は、血管収縮作用を及ぼす(MJ Sumnerら:Brit. J. Pharmacol. (1992)107:858)。ET_AおよびET_B受容体は、構造がきわめて類似しており、G蛋白質共役受容体というスーパーファミリーに属する。

【0003】

ET-1については、高血圧、肺高血圧症、敗血症、アテローム性動脈硬化、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、腎不全、片頭痛、喘息などのいくつかの疾患状態での血漿および組織濃度の上昇から考えて、病態生理学的役割が示唆されている。その結果、エンドセリン受容体拮抗剤が、潜在的治療薬として広汎に研究されてきた。エンドセリン受容体拮抗剤は、くも膜下出血に続く脳血管痙攣、心不全、肺高血圧、全身性高血圧、神経原性炎症、腎不全、心筋梗塞などの種々の疾患において前臨床的および/または臨床的有效性を証明している。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

今日、唯一のエンドセリン受容体拮抗薬(TracleerTM)が市販されており、いくつかは臨床試験中である。しかし、これらの分子は、合成の複雑さ、低溶解度、高分子量、好ましくない薬物動態、または安全性の問題(たとえば肝酵素の増加)など、多くの弱点をもっている。

さらに、ET_A/ET_B受容体の個別的遮断による臨床結果への影響はわかっていない。したがって、与えられた臨床適応に対して、各遮断薬の選択性、物理化学的および薬物動態学的特性を付与することが必須である。これまで、ピリミジン骨格構造にスルファミド

10

20

30

40

50

単位を含むエンドセリン受容体拮抗剤は報告されていない[2, 3, 5, 6, 8]。発明者等は以下に示す構造の新しいタイプの置換ピリミジンを発見し、それらが上述した特別な体裁を備えており、さらにET_Aとの選択的結合側面を確認した。

【0005】

一般式Iの化合物のエンドセリン受容体に対する阻害活性は、後記の試験方法を用いて証明することができる。

一般式Iの化合物の効力および有効性を評価するために、つぎの試験を用いた：

1) ヒトET受容体をもつCHO細胞由来膜へのエンドセリンの結合阻害：

競合的結合試験のために、ヒト組換えET_AまたはET_B受容体を発現するCHO細胞の膜を用いた。組換えCHO細胞由来のミクロソーム膜を調製し、結合測定は先に記述されている通りに行った(V. Breuら：FEBS Lett. 1993；334：210)。

10

【0006】

測定は、ポリプロピレンマイクロタイタープレート上の、25 mMのMnCl₂、1 mMのEDTAおよび0.5% (w/v)のBSAを含有する50 mMのトリス/HCl緩衝液(pH 7.4) 200 μL中で実施した。0.5 μgの蛋白質を含有する膜を、8 pMの[¹²⁵I]ET-1 (4000 cpm) および種々の濃度に濃度を増加させた無標識拮抗剤とともに、20 で2時間インキュベートした。極大結合および極小結合を、それぞれ100 nMのET-1を含有する、および含有しない試料において判定した。2時間後に、GF/Cフィルターを含むフィルタープレート(スイス国チューリッヒ市のCanberra Packard S.A.社から入手したユニフィルタープレート)で濾過した。各ウエルに50 μLのシンチレーションカクテル(MicroScint 20、スイス国チューリッヒ市Canberra Packard S.A.社製)を加え、フィルタープレートをマイクロプレートカウンター(TopCount、スイス国チューリッヒ市Canberra Packard S.A.社製)で計測した。

20

【0007】

試験化合物はすべてDMSOに溶解させ、それで希釈し、添加した。測定は、結合に有意には干渉しないことが見出された2.5%のDMSOの存在下で実施した。ET-1の特異的結合を50%阻害する拮抗剤濃度として、IC₅₀を算出した。対照化合物について、つぎのIC₅₀値が見出された：ET_A細胞：ET-1の場合0.075 nM (n = 8)、ET-3の場合118 nM (n = 8)；ET_B細胞：ET-1の場合0.067 nM (n = 8)、ET-3の場合0.092 nM (n = 3)。

30

【0008】

一般式Iの化合物を用いて得られたIC₅₀値を表1に示す。

【0009】

【表1】

表 1:

実施例の化合物	IC ₅₀ [nM]	
	ET _A	ET _B
実施例 1	721	8429
実施例 2	2190	8743
実施例 3	1384	744
実施例 4	96	680
実施例 5	28	1280
実施例 6	286	7240
実施例 7	1237	9467
実施例 8	1160	>10000
実施例 9	3629	>10000
実施例 10	2866	193
実施例 12	59	>10000
実施例 14	5.6	1033
実施例 15	18.5	2161
実施例 16	45	8452
実施例 18	8.5	3333
実施例 19	25	3414
実施例 20	4.9	1723
実施例 21	7	1001
実施例 22	12	434
実施例 23	3.6	1585
実施例 24	2.2	2496
実施例 26	54	>10000
実施例 29	13.5	4230

10

20

30

【表 2】

实施例 32	3.5	864
实施例 33	3.7	609
实施例 34	23	3267
实施例 37	16	822
实施例 38	14.5	290
实施例 39	32.7	524
实施例 41	3.2	41.6
实施例 42	3.5	146
实施例 43	6.8	214
实施例 48	1.46	46.6
实施例 49	0.82	25.4
实施例 50	0.87	7.5
实施例 51	13.4	306
实施例 55	5.2	80
实施例 56	6.9	164
实施例 57	4.9	35.8
实施例 59	5.6	124
实施例 60	3.4	232
实施例 61	1.6	200
实施例 66	11	487
实施例 71	23.6	635
实施例 73	1.9	567
实施例 74	1.8	164
实施例 75	14	895
实施例 80	10	>1000
实施例 81	3.6	274
实施例 84	37	574

10

20

30

【表 3】

実施例 88	16	1251
実施例 89	19	621
実施例 90	7.4	433
実施例 91	2.5	79
実施例 96	6.3	585
実施例 97	1.55	92
実施例 98	2.1	159
実施例 100	0.76	283
実施例 101	1.24	335
実施例 102	0.46	65
実施例 104	0.88	601
実施例 105	0.69	203
実施例 107	0.25	96
実施例 108	0.28	56
実施例 109	1.94	>1000
実施例 110	2.3	>1000
実施例 111	12.3	3750
実施例 112	0.52	257
実施例 113	4.26	581
実施例 114	8.3	>1000
実施例 115	2.2	>1000
実施例 116	1.3	567
実施例 117	0.45	518
実施例 118	0.34	611
実施例 119	4.2	>1000
実施例 123	2.9	124
実施例 124	7.3	102
実施例 127	7.3	87

10

20

30

【表 4】

实施例 130	3.7	347
实施例 131	3.2	233
实施例 133	1.7	212
实施例 134	2.4	187
实施例 137	2.7	173
实施例 138	0.9	40
实施例 142	2.6	108
实施例 143	3.1	35
实施例 145	1.64	>1000
实施例 146	5	514
实施例 147	1.2	408
实施例 149	15	1315
实施例 151	0.77	57
实施例 152	1.1	79
实施例 155	5.8	173
实施例 156	18	409
实施例 157	42.2	954
实施例 158	10	80
实施例 160	11	3221
实施例 161	6.2	>1000
实施例 163	0.44	80
实施例 164	1	81
实施例 166	1	3
实施例 167	5.2	6.4
实施例 168	2.7	1.6
实施例 170	1.7	42
实施例 171	11	61
实施例 172	3	16
实施例 174	3.7	93

10

20

30

【表 5】

実施例 175	22	62
実施例 176	2.5	22
実施例 181	14.3	224
実施例 182	29	1867
実施例 184	29.5	3777
実施例 187	9.8	532
実施例 188	11	290
実施例 193	3.6	>1000
実施例 194	9.5	>1000
実施例 196	4.4	>1000
実施例 197	1.16	418
実施例 198	38.4	667
実施例 199	12	205
実施例 200	23	310
実施例 201	133	682
実施例 202	9.6	351
実施例 204	390	1047
実施例 205	135	623
実施例 206	1.03	209
実施例 207	17	>1000
実施例 208	17	342
実施例 209	733	>1000
実施例 210	23	936
実施例 211	290	722
実施例 212	3.1	>1000
実施例 213	1.32	347
実施例 214	0.76	241

【 0 0 1 0 】

2) 摘出ラット大動脈リング (E T_A受容体) およびラット気管リング (E T_B受容体) に対するエンドセリン誘起収縮作用の阻害:

エンドセリン拮抗剤の機能的阻害能を、ラット大動脈リング (E T_A受容体) でのエンドセリン - 1 誘発収縮の阻害およびラット気管リング (E T_B受容体) でのサラホトキシシン S 6 c 誘発収縮の阻害によって評価した。成熟ウイスターラットを麻酔し、放血させて屠殺した。胸大動脈または気管を摘出し、切離し、3 ~ 5 mm のリングに切断した。内膜表面を緩やかにこすって、内皮 / 上皮を除去した。各リングを、クレープス - ヘンセライト溶液 (mM 単位で; NaCl 115、KCl 4.7、MgSO₄ 1.2、KH₂PO₄ 1.5、NaHCO₃ 2.5、CaCl₂ 2.5、グルコース 10) を満たし、37 °C に保持し、95% O₂ および 5% CO₂ を通気した 10 ml の摘出臓器浴中に懸垂させた。リングをカトランスデューサに接続し、等尺性張力を記録した (フランス国パリ市 E M K A Technologies S A)。リングは、静止張力 3 g (大動脈) または 2 g (気管) まで引張った。試験化合物またはその賦形剤とともに 10 分間インキュベーションしたのち、蓄積量の E T - 1 (大動脈) またはサラホトキシシン S 6 c (気管) を添加

した。濃度比、すなわち異なる濃度の試験化合物によって誘起された EC_{50} の右方向へのシフトを計算することによって、試験化合物の機能的阻害能を評価した。 EC_{50} は、半極大収縮を生じるのに必要なエンドセリン濃度であり、 pA_2 は、 EC_{50} 値の 2 倍のシフトを誘起する拮抗剤濃度の負対数である。

式 I の化合物を用いて得られた pA_2 値を表 2 に示す。

【 0 0 1 1 】

【表 6】

表2:

実施例の化合物	pA_2 値	
	ET_A	ET_B
実施例 5	6.65	
実施例 14	8.4	5.63
実施例 18	8.15	< 5
実施例 20	7.21	
実施例 32	8.75	
実施例 37	7.83	
実施例 41	8.37	
実施例 51	6.55	
実施例 100	8.44	
実施例 102	8.40	6.76
実施例 119	7.38	
実施例 133	7.72	
実施例 161	6.29	
実施例 203	7.69	5.84

【 0 0 1 2 】

それらのエンドセリン結合阻害能のゆえに、上記の化合物は、エンドセリンによる血管収縮、増殖または炎症の増大と関連した諸疾患の治療に使用できる。かかる疾患の例は、高血圧、肺高血圧症、冠状動脈疾患、心不全、腎虚血、心筋虚血、腎不全、脳虚血、痴呆、片頭痛、くも膜下出血、レーノー症候群、および門脈圧亢進である。それらはまた、アテローム性動脈硬化、バルーンまたはステント血管形成術後の再狭窄の予防、炎症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、癌、前立腺肥大、勃起不全、聴力損失、黒内障、慢性気管支炎、喘息、グラム陰性菌による敗血症、ショック、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、腎仙痛、緑内障、糖尿病合併症の治療および予防、血管または心臓外科手術または臓器移植後の合併症、シクロスポリン治療の合併症、疼痛、高脂血症ならびにエンドセリンに関連していることが現在既知のその他の疾患にも使用できる。

【 0 0 1 3 】

それらの化合物は、経口的に、経直腸的に、非経口的に、たとえば静脈内、筋肉内、皮下、髄腔内、経皮投与により、または舌下に、あるいは眼科用製剤として、またはエアゾー

ルとして、投与できる。応用例は、カプセル剤、錠剤、経口投与用懸濁剤または液剤、座剤、注射剤、点眼液、軟膏剤またはエアゾール/ネブライザーである。

【0014】

好ましい適用法は、静脈内、筋肉内または経口投与ならびに点眼液である。使用する用量は、特定の活性成分のタイプ、患者の年齢および前提条件ならびに適用法の種類に依存する。通常は、1日当たり体重1kg当たり0.1~50mgの用量が考慮される。化合物の製剤は、不活性な、あるいはまた薬力学的に活性な、賦形剤を含有しうる。たとえば、錠剤または顆粒剤は、多くの結合剤、充填賦形剤、担体物質または希釈剤を含有することができよう。

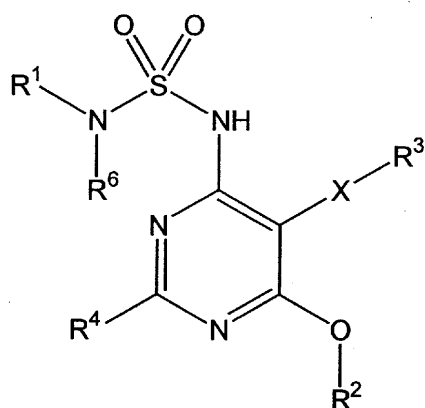
【0015】

【課題を解決するための手段】

本発明は一般式Iのピリミジン-スルファミド類に関するものである。

【0016】

【化6】



一般式 I

【0017】

式中、

R¹ は、アリール；アリール-低級アルキル；ヘテロアリール；ヘテロアリール-低級アルキル；シクロアルキル；シクロアルキル-低級アルキル；ヘテロシクリル；ヘテロシクリル-低級アルキル；低級アルキル；水素を表し；あるいはR⁶と一緒にヘテロシクリル環またはシクロアルキル環を形成してもよい；

R² は、-CH₃；-(CH₂)_n-Y-R^a；-(CH₂)_m-C(C)(R^a)(R^b)-Z-R^a；-(CH₂)_k-C(R^b)=CR^cR^d；-CH₂-テトラヒドロフラン-2-イルを表し；

R³ は、アリール；ヘテロアリールを表し；

R⁴ は、水素；トリフルオロメチル；低級アルキル；低級アルキル-アミノ；低級アルキルオキシ；低級アルキルオキシ-低級アルキルオキシ；ヒドロキシ-低級アルコキシ；低級アルキル-スルフィニル；低級アルキルチオ；低級アルキルチオ-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル；低級アルキル-オキシ-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル-オキシ-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル-アミノ；低級アルキル-アミノ-低級アルキル；アミノ；ジ-低級アルキル-アミノ；[N-(ヒドロキシ-低級アルキル)-N-(低級アルキル)]-アミノ；アリール；アリール-アミノ；アリール-低級アルキル-アミノ；アリール-チオ；アリール-低級アルキル-チオ；アリールオキシ；アリール-低級アルキル-オキシ；アリール-低級アルキル；アリール-スルフィニル；ヘテロアリール；ヘテロアリール-オキシ；ヘテロアリール-低級アルキル-オキシ；ヘテロアリール-アミノ；ヘテロアリール-低級アルキル-アミノ；ヘテロアリール-チオ；ヘテロアリール-低級アルキル-チオ；ヘテロアリール-低級アルキル；ヘテロアリール-スルフィニル；ヘテロシクリル；ヘテロシクリル-低級アルキル-オキシ；ヘテロシクリル-オキシ；ヘテロシクリル-アミノ；ヘテロシクリル-低級アルキル-アミノ；ヘテロシクリル-チオ；ヘテロシクリル-低級アルキル-チオ；ヘテロシクリル-低級アルキル；ヘテロシクリル-スルフィニル；シクロアルキル

；シクロアルキル-オキシ；シクロアルキル-低級アルキル-オキシ；シクロアルキル-アミノ；シクロアルキル-低級アルキル-アミノ；シクロアルキル-チオ；シクロアルキル-低級アルキル-チオ；シクロアルキル-低級アルキル；シクロアルキル-スルフィニルを表し；
 R^6 は、水素；低級アルキルを表し、あるいは R^1 と一緒にヘテロシクリル環またはシクロアルキル環を形成してもよい；

X は、酸素；イオウ； $-CH_2-$ または結合手を表し；

Y は、結合手、 $-O-$ ； $-NH-$ ； $-NH-SO_2-$ ； $-NH-SO_2-NH-$ ； $O-CO-$ ； $-CO-O-$ ； $-O-CO-NH-$ ； $-NH-CO-O-$ ； $-NH-CO-NH-$ を表し；

Z は、酸素または結合手を表し；

k は、1, 2, 3, 4, 5 または 6 の整数を表し；

n は、2, 3, 4, 5 または 6 の整数を表し；

m は、整数 1, 2, 3, 4 または 5 の整数を表し；

p は、整数 0 (ゼロ), 1, 2 または 3 を表し、p が整数 0 (ゼロ) を表すときは、Z は酸素を表すことができない；

R^a は、アリール；ヘテロアリール；低級アルキル；シクロアルキル；水素を表し；

R^b および R^c は、独立して、水素または低級アルキルを表し；

R^d は水素；低級アルキル；アリール；ヘテロアリールを表し；

及び、光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマー混合物、たとえば、ラセミ体、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物、メソ形及び医薬品として許容可能なそれらの塩。

【0018】

一般式 I の定義において、もし別に記載されていなければ、「低級」なる用語は 1 乃至 7 個の炭素原子、好ましくは、1 乃至 4 個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖基を意味する。低級アルキル基および低級アルコキシ基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、iso-ブトキシ、sec.-ブトキシおよび tert.-ブトキシが挙げられる。低級アルキレンジオキシ基としては、好ましくは、メチレン-ジオキシ、エチレン-ジオキシ基が挙げられる。低級アルカノイル基の例としては、アセチル、プロパノイルおよびブタノイルが挙げられる。低級アルケニレンは、例えば、ビニレン、プロペニレンおよびブテニレンを意味する。低級アルケニル及び低級アルキニルは、エチニル、プロペニル、ブテニル、2-メチル-プロペニル、及びエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、2-メチル-ペンチニルのような基を意味する。低級アルケニルオキシは、アリルオキシ、ビニルオキシ、およびプロペニルオキシを意味する。

【0019】

「シクロアルキル」なる用語は、3 乃至 7 個の炭素原子をもつ飽和環状炭化水素環を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが挙げられ、これらには、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アミノ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル基で置換されたものも含まれる。

【0020】

「ヘテロシクリル」なる用語は、1 又は 2 個の窒素原子、酸素原子、又はイオウ原子を含む(但し、これらは同一又は異なってもよい)、飽和又は不飽和(但し、芳香族ではない)の 4、5、6 又は 7 員環を意味し、これらは低級アルキル、低級アルコキシで適当に置換されていてもよい。これらには、例えば、ペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、ピラゾリジニルおよび上記置換基をもつ環の置換誘導体がある。

【0021】

「ヘテロアリール」なる用語は、1 乃至 4 個の窒素原子を有する 6 員環の芳香族環、1 乃至 3 個の窒素原子を有するベンゼン環縮合 6 員環の芳香族環、1 個の酸素原子又は 1 個の

10

20

30

40

50

窒素原子又は1個のイオウ原子を有する5員環の芳香族環、1個の酸素原子又は1個の窒素原子又は1個のイオウ原子を有するベンゼン環縮合5員環の芳香族環、酸素原子と窒素原子を有する5員環の芳香族環及びこれらのベンゼン環縮合誘導体、イオウ及び窒素原子を有する5員環の芳香族環及びこれらのベンゼン環縮合誘導体、2個の窒素原子を有する5員環の芳香族環及びこれらのベンゼン環縮合誘導体、3個の窒素原子を有する5員環の芳香族環及びこれらのベンゼン環縮合誘導体、又はテトラゾリル環；例えば、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾリル、トリアジニル、チアジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾリル、5 - チオキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリル又は2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - オキサチアジアゾリル等を意味する。また、これらは、低級アルキル、低級アルケニル、アミノ、アミノ - 低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシアミジル、チオアミジル、アミジニル、低級アルコキシ - カルボニル、シアノ、ヒドロキシ - 低級アルキル、低級アルキル - オキシ - 低級アルキル、または別のヘテロアリール環かヘテロシクリル環で置換されたものでもよい。

【0022】

「アリール」なる用語は、フェニル環又はナフチル環のような6乃至10個の炭素原子を有する非置換芳香族環並びにモノ - 、ジ - 又はトリ - 置換芳香族環を意味し、これらは、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキニル - 低級アルキル - オキシ、低級アルケニレン、フェニル環とで5員又は6員環を形成する低級アルキレンオキシ又は低級アルキレンジオキシ、ヒドロキシ - 低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルケニル、ヒドロキシ - 低級アルキル - 低級アルキニル、低級アルキルオキシ - 低級アルキル、低級アルキルオキシ - 低級アルキルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シクロアルキル、ヒドロキシ - シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールで置換されていてもよい。

【0023】

「医薬品として許容可能な塩」なる用語は、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸又は臭化水素酸；硫酸、リン酸、硝酸、クエン酸、ギ酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、メチルスルホン酸、p-トルオールスルホン酸等のような無機酸又は有機酸との塩を含み、一般式1の化合物の場合には、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の無機塩基との酸として存在する。

【0024】

一般式Iの化合物は、1個又は複数の不斉炭素原子を有していてもよく、光学的に純粋なエナンチオマー又はジアステレオマー、エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物、ジアステレオラセミ体、ジアステレオラセミ体混合物及びそれらのメソ形の形態で調製できる。本発明はこのような形態の全てを包含する。混合物は、例えば、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLC、または結晶化等の既知の方法で分離できる。

【0025】

それらのエンドセリン結合阻害能のゆえに、上記一般式Iの化合物およびそれらの医薬品として許容しうる塩は、エンドセリンによる血管収縮、増殖または炎症の増大と関連した諸疾患の治療に使用できる。かかる疾患の例は、高血圧、冠状動静脈疾患、心不全、腎虚血、心筋虚血、腎不全、脳虚血、痴呆、片頭痛、クモ膜下出血、レーノー症候群、門脈圧亢進および肺高血圧である。それらはまた、アテローム性動脈硬化の治療、バルーンまたはステント血管形成術後の再狭窄の予防、炎症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、癌、前立腺肥大、勃起不全、聴力損失、黒内障、慢性気管支炎、ぜん息、グラム陰性菌による敗血症、ショック、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、腎仙痛、緑内障、糖尿病合併症の治療および予防、血管または心臓外科手術または臓器移植後の合併症、シクロスポリン治療の合併症、疼

10

20

30

40

50

痛、高脂血症ならびにエンドセリンに関連していることが現在既知のその他の疾患にも使用できる。

【 0 0 2 6 】

これらの組成物は、錠剤、糖剤、ゼラチンカプセル剤、乳剤、液剤、懸濁剤などの経腸または経口形態で、噴霧剤などの経鼻形態で、または直腸内へ座剤の形態で投与することができる。これらの化合物は、筋肉内に、非経口的に、または静脈内に、たとえば注射液の形で、投与することもできる。

【 0 0 2 7 】

これらの医薬組成物は、式 I の化合物あるいはそれらの医薬品として許容しうる塩を、ラクトース、とうもろこしまたはその誘導体、滑石、ステアリン酸またはこれら材料の塩などの製薬業界において通常用いられている無機および/または有機賦形剤と組合せて含有することができる。

10

【 0 0 2 8 】

ゼラチンカプセルには、植物油、ワックス類、脂肪、液状または半液状ポリオール類などが使用できる。液剤およびシロップ剤の調製には、たとえば水、ポリオール類、サッカロース（蔗糖）、グルコースなどが使用できる。注射剤は、たとえば水、ポリオール類、アルコール類、グリセリン、植物油、レシチン、リボソームなどを用いて調製できる。座剤は、天然油または水素化油、ワックス類、脂肪酸類（脂肪）、液状または半液状ポリオール類などを用いて調製する。

【 0 0 2 9 】

20

該組成物は、さらに、保存剤、安定化向上性物質、粘度向上または調製物質、溶解性向上物質、甘味剤、染料、味覚向上性化合物、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、酸化防止剤などを含有することができる。

【 0 0 3 0 】

式 I の化合物は、1 種又は 1 種以上の他の治療上有用な物質、たとえばフェントラミン、フェノキシベンズアミン、アテノロール、プロプラノロール、チモロール、メトプロロール、カルテオロールなどの β -および α_1 -遮断薬；ヒドララジン、ミノキシジル、ジアゾキシド、フロセキナンなどの血管拡張薬；ジルチアゼム、ニカルジピン、ニモジピン、ベラパミル、ニフェジピンなどのカルシウム拮抗薬；シラザプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリルなどの ACE 阻害薬；ピナシジルなどのカリウム活性化剤；ロサルタン、バルサルタン、イルベサルタンなどのようなアンギオテンシン II 受容体拮抗薬；ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、アセトラミド、ブメタニド、フロセミド、メトラゾン、クロルタリドンなどの利尿薬；メチルドパ、クロニジン、グアナベンズ、レセルピンなどの交感神経遮断薬；高血圧または他の心疾患を治療するのに役立つその他の治療薬と併用することもできる。

30

【 0 0 3 1 】

用量は、広い範囲内で変わりうるが、特定の状況に適応すべきである。一般に、経口用形態での 1 日当り投与量は、体重約 70 kg の成人の場合、約 3 mg ~ 約 3 g の間、好ましくは約 10 mg ~ 約 1 g の間、とくに好ましくは 5 mg ~ 300 mg の間とすべきである。該用量は、1 日当り等重量の 1 ~ 3 回量に分けて投与することが好ましい。通例どおり、小児には、体重および年齢に適合したより低い用量を与えるべきである。

40

【 0 0 3 2 】

好ましい化合物は、一般式 I の化合物において、 R^3 がフェニル又は低級アルコキシ、特にメトキシで置換されたモノ-置換フェニルを表し、X が酸素を表す化合物およびこれらの光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物、メソ形及び医薬品として許容可能なそれらの塩である。

【 0 0 3 3 】

一般式 I の化合物で好ましい第 2 のグループは、 R^3 がフェニル又は低級アルコキシ、特にメトキシで置換されたモノ-置換フェニルを表し、X が酸素を表し、 R^2 が $-(CH_2)_n$

50

n - Y - R^aである化合物およびこれらのおよびこれらの光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物、メソ形及び医薬品として許容可能なそれらの塩である。

【0034】

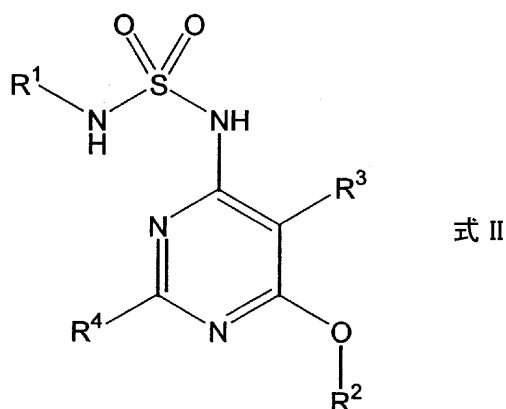
一般式1の化合物で好ましい第3のグループは、R³がフェニル又は低級アルコシキ、特にメトキシで置換されたモノ-置換フェニルを表し、Xが酸素を表し、R²が-(CH₂)₂-O-R^aを表し、R^aがヘテロアリールである化合物およびこれらのおよびこれらの光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物、メソ形及び医薬品として

10

【0035】

好ましい化合物の別のグループは式IIの化合物である。

【化7】



20

【0036】

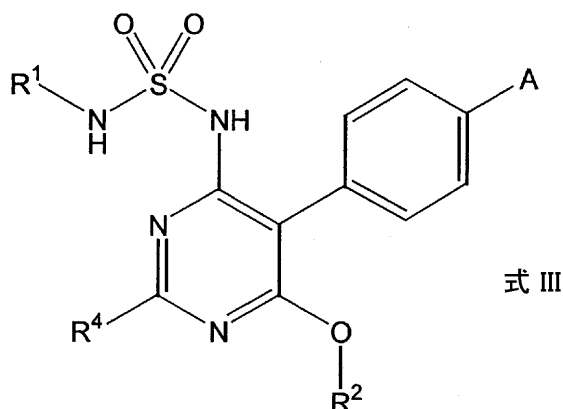
式中、R¹、R²、R³およびR⁴は、上記一般式Iで定義したものと同一である、及び光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物、およびメソ形及び式IIの化合物の医薬品として許容可能な塩。

30

【0037】

また好ましいものは式IIIの化合物である。

【化8】



40

【0038】

式中、R¹、R²およびR⁴は上記一般式Iで定義したものと同一であり、Aは水素、メ

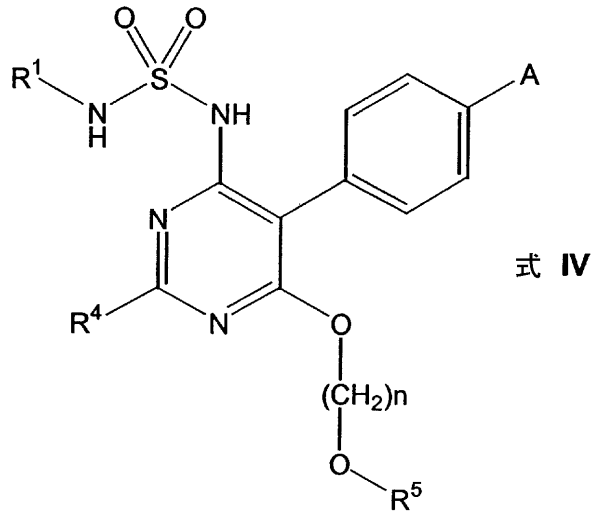
50

チル、エチル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチルまたはメトキシを表し、および光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物およびメソ形および式IIIの化合物の医薬品として許容可能な塩。

また好ましいものは式IVの化合物である。

【0039】

【化9】



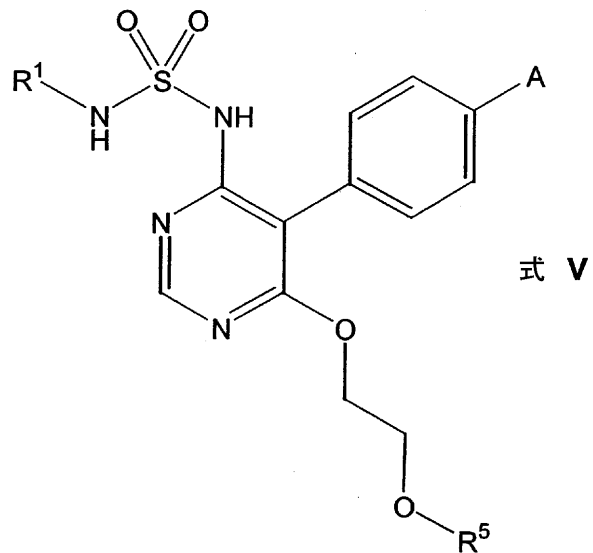
【0040】

式中、 R^1 、 R^4 及び n は、上記一般式 I で定義したものと同一であり、 A は上記式 III で定義したものと同一であり、 R^5 は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルを表す、及び光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物、およびメソ形および式IVの化合物の医薬品として許容可能な塩。

【0041】

別の特に好ましいグループの化合物は式Vの化合物である。

【化10】



【0042】

式中、 R^1 は上記一般式 I で定義したものと同一であり、A は式 III で定義したものと同一であり、 R^5 は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルを表し、および光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物およびメソ形並びに一般式 V の化合物の医薬品として許容可能な塩。

【 0 0 4 3 】

式 V の化合物のグループで特に好ましい化合物は、 R^5 がヘテロアリールを表す化合物および光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物およびメソ形および式 V の化合物の医薬品として許容可能な塩である。

10

【 0 0 4 4 】

好ましい化合物は下記の化合物：

ピリジン-2-イル-カルバミン酸 2-[5-(2-メトキシ-フェノキシ)-6-(ベンジルスルファミン酸アミド)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イルオキシ]-エチルエーテル；

ピリジン-2-イル-カルバミン酸 2-[5-[2-メトキシ-フェノキシ)-6-(4-メトキシベンジルスルファミン酸アミド)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イルオキシ]-エチルエーテル；

ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イル]-アミド；

シクロプロピルメチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イル]-アミド；

20

フラン-2-イル-メチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イル]-アミド；

シクロプロピルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-[2, 2']ビピリミジニル-4-イル]-アミド；

ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド；

ベンジルスルファミン酸[5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

30

フラン-2-イル-メチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド；

シクロプロピルメチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

シクロプロピルメチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド；

シクロプロピルメチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-p-トリル-ピリミジン-4-イル]-アミド；

ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-2-ピリジン-4-イル-5-p-トリル-ピリミジン-4-イル]-アミド；

40

ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-アミド；

エチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

エチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

エチルスルファミン酸[5-(4-ブromo-フェニル)-6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド；

さらに好ましい化合物は次の化合物：

ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-

50

(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド ;
ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-ブromo-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド ;
2-ピリジルメチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド ;
2-チエニルメチルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド ;
ベンジルスルファミン酸[5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド。

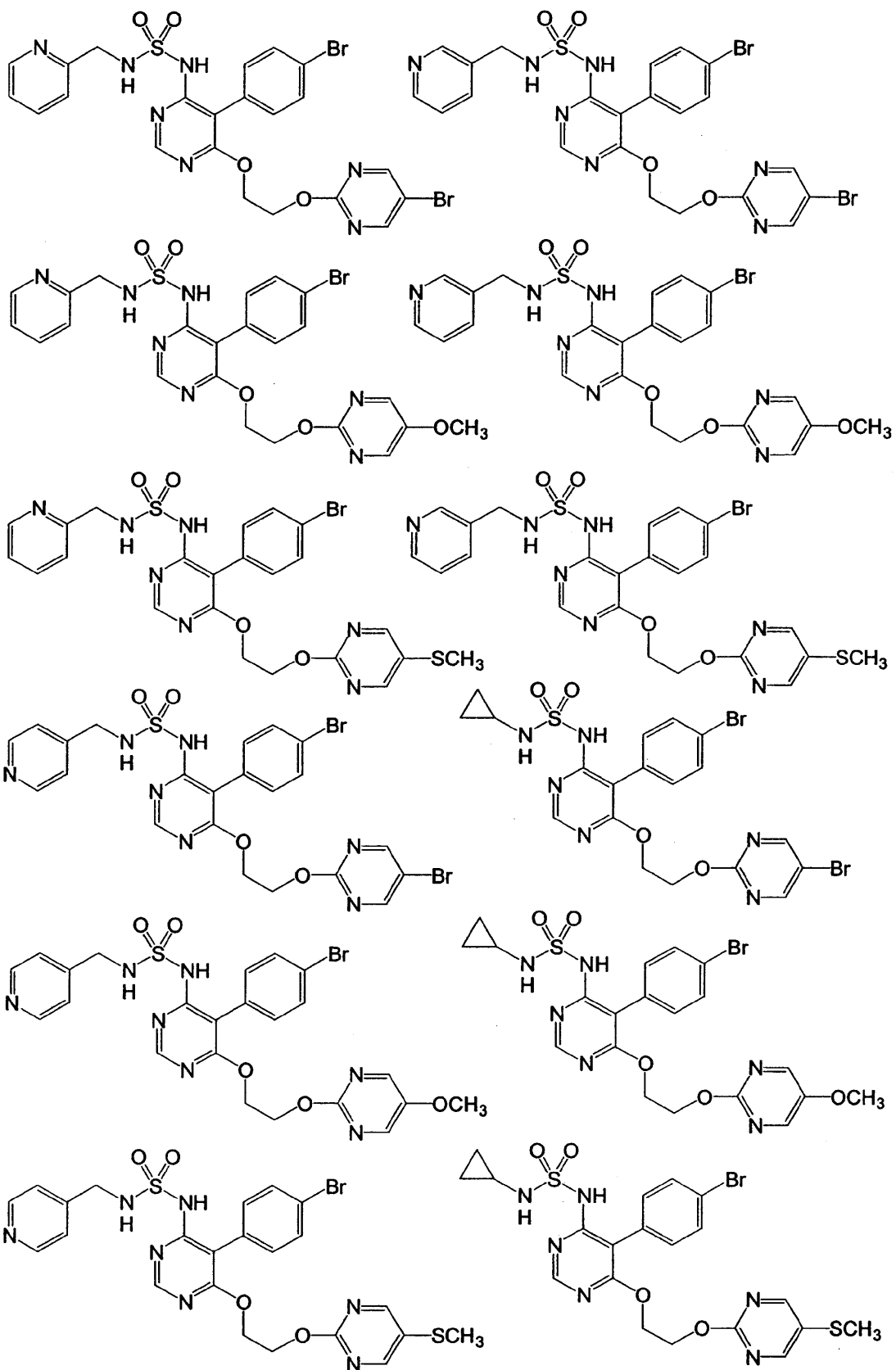
もっとも好ましい化合物は :

ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-ブromo-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド ;
エチルスルファミン酸[5-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド、およびこれらの医薬品として許容可能な塩。

【 0 0 4 5 】

【 化 1 1 】

好ましい化合物の別のグループを下記に記載する:

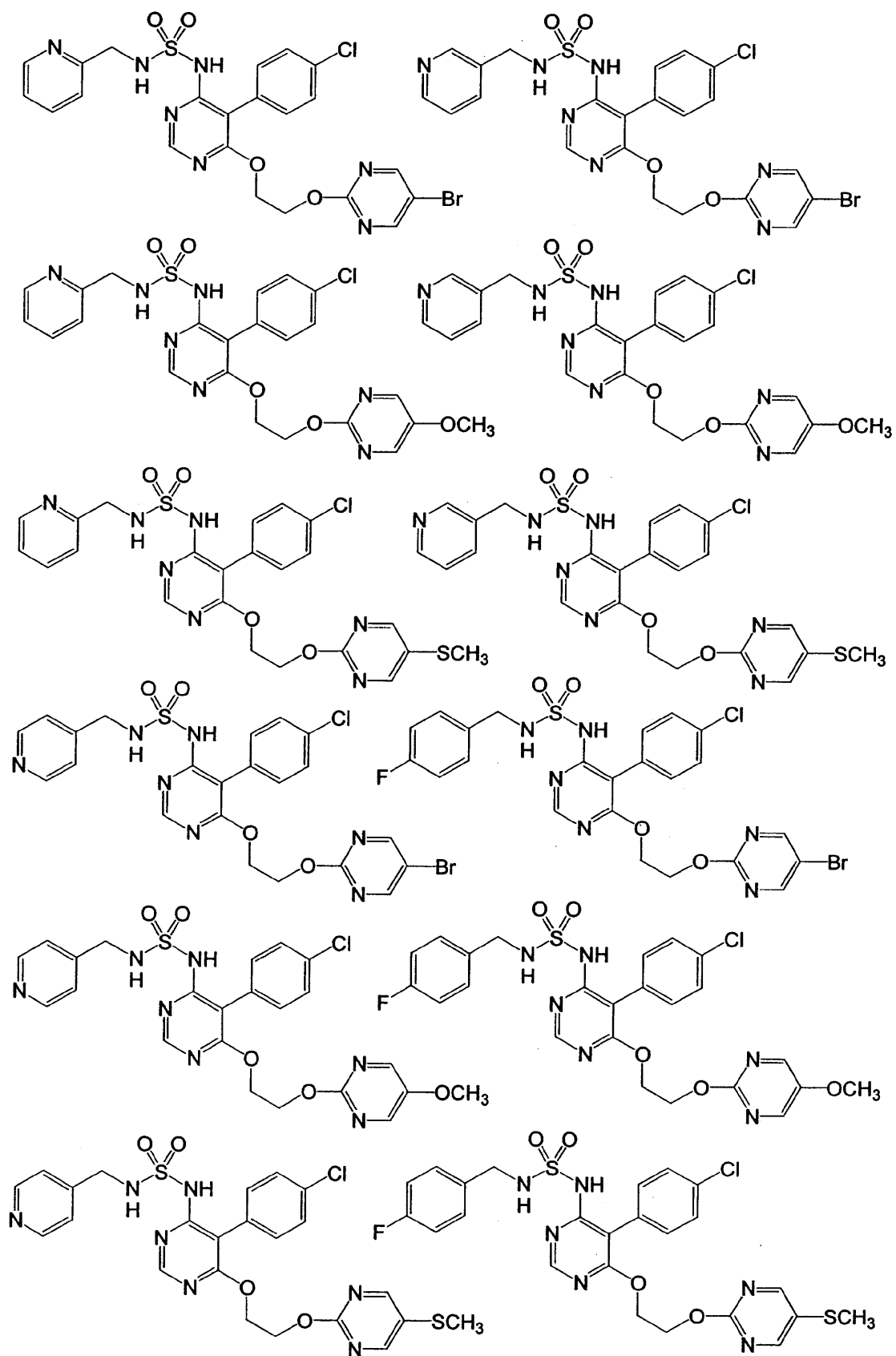


10

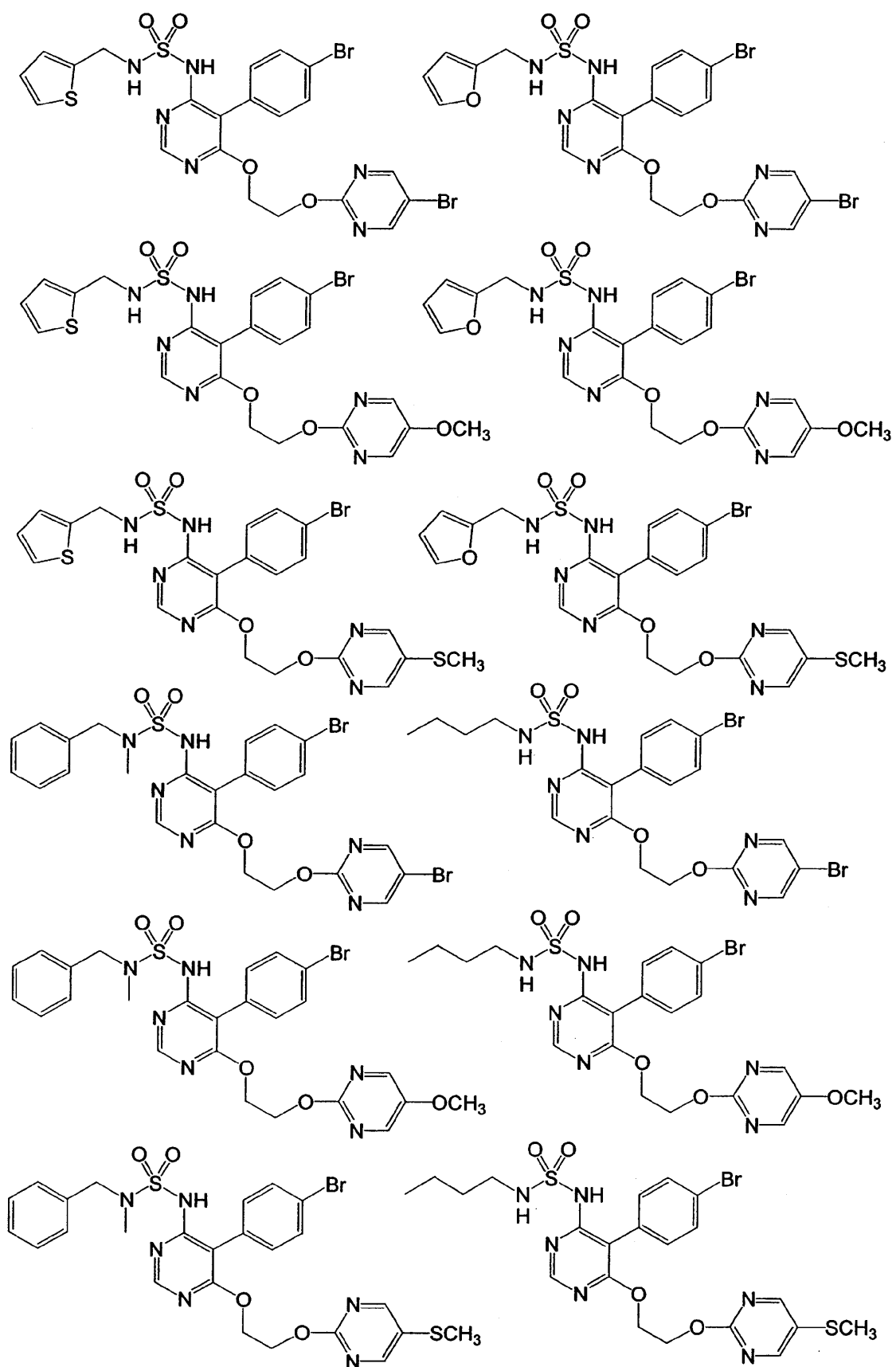
20

30

40



【化 1 3】



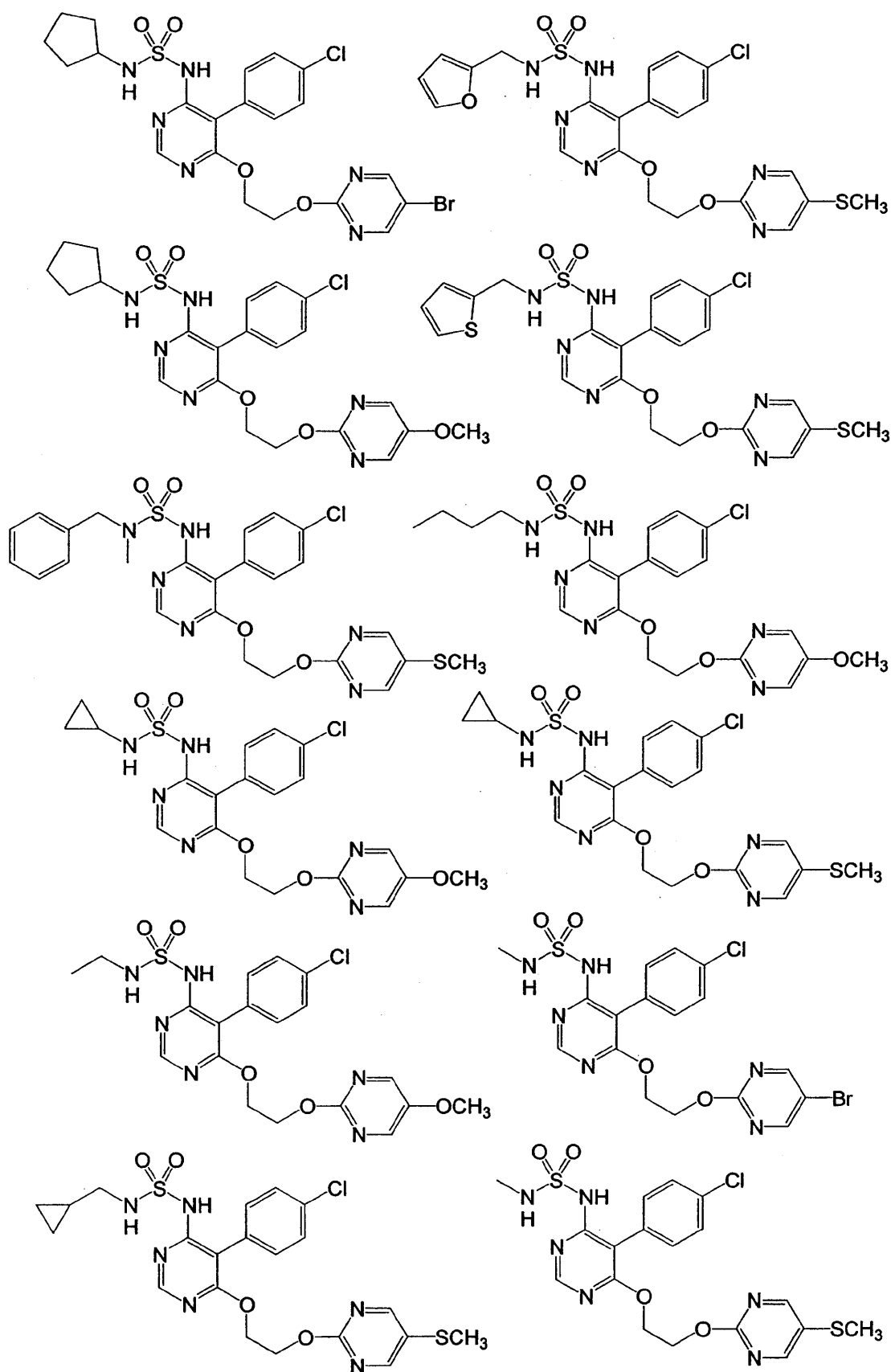
10

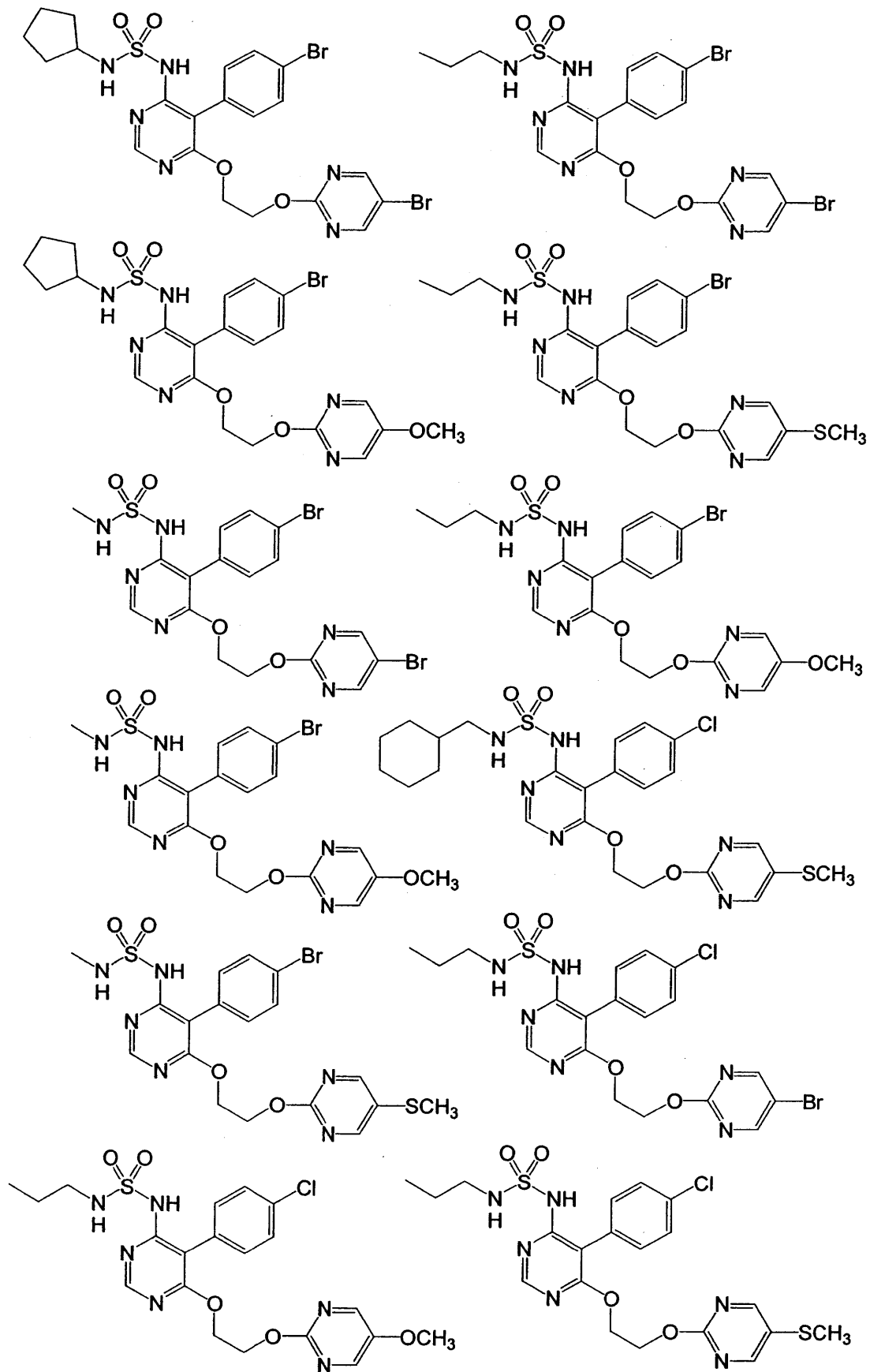
20

30

40

【化 1 4】





10

20

30

40

【 0 0 4 6 】

【 発 明 を 実 施 の 形 態 】

本発明の一般式 1 の化合物は、以下に略述される一般的反応順序に従って製造することができる。簡素化、明確性の理由で一般式 I の化合物を導く合成可能な部分のみを記載する

50

。括弧[]内に記載する文献参照は、この項の終わりに説明してある。

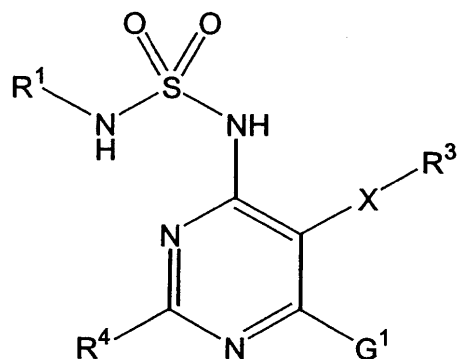
【 0 0 4 7 】

製法 A :

一般式 I の望ましい化合物またはその塩は式 1 の化合物を式 2 の化合物と反応させて製造できる :

【 0 0 4 8 】

【 化 1 6 】

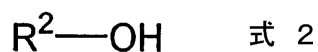


式 1

式中、 G^1 は反応残基、好ましくは、塩素原子、および上記一般式 I で定義したものと同一のその他の記号である、

【 0 0 4 9 】

【 化 1 7 】



式中の記号は上記一般式 I で定義したものと同一である。

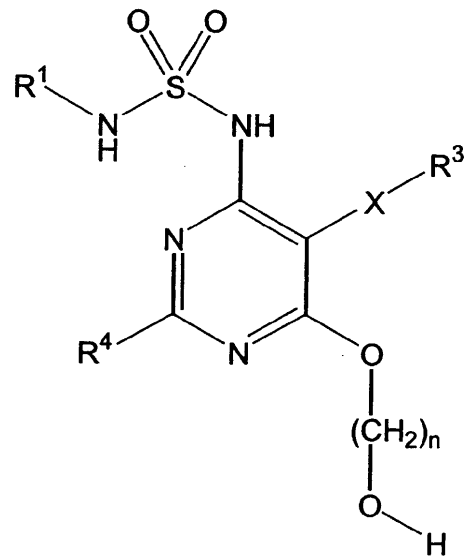
【 0 0 5 0 】

製法 B :

一般式 I の化合物は、また、式 3 の化合物またはその塩を式 4 の化合物と反応させて製造できる :

【 0 0 5 1 】

【 化 1 8 】



式 3

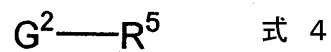
10

式中の記号は上記一般式 I で定義したものと同一であり、

【 0 0 5 2 】

20

【 化 1 9 】



【 0 0 5 3 】

式中の G^2 は反応残基であり、好ましくはハロゲン原子であり、 R^5 は上記式 I V で定義したものと同一である。

【 0 0 5 4 】

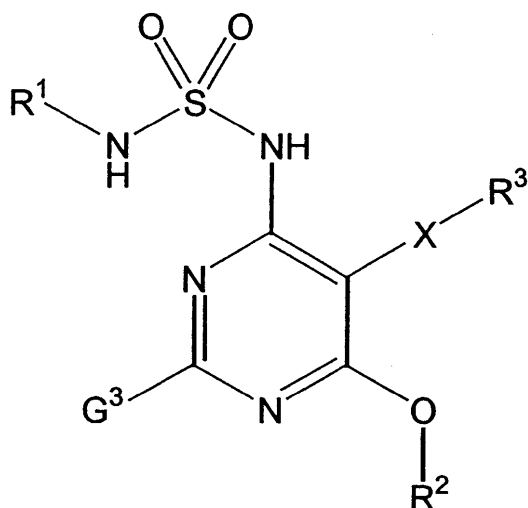
製法 C :

30

一般式 I の化合物はまた式 5 の化合物、またはその塩を、式 6 の化合物と反応してつくることも可能である。

【 0 0 5 5 】

【 化 2 0 】



式 5

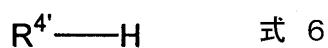
10

式中、 G^3 は低級アルキルスルホニル基またはフェニルスルホニル基または水素原子であり、その他の記号は上記一般式 I に記載されたものと同一である：

【 0 0 5 6 】

20

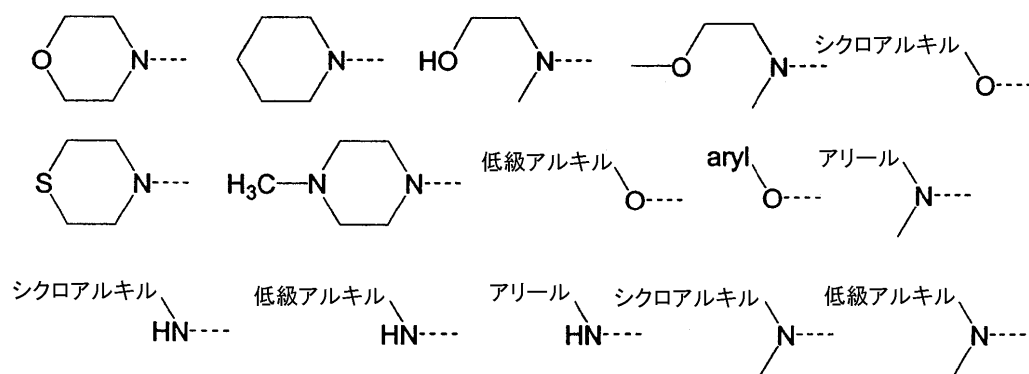
【 化 2 1 】



式中の $R^{4'}$ は下記の基を表す：

【 0 0 5 7 】

【 化 2 2 】



30

40

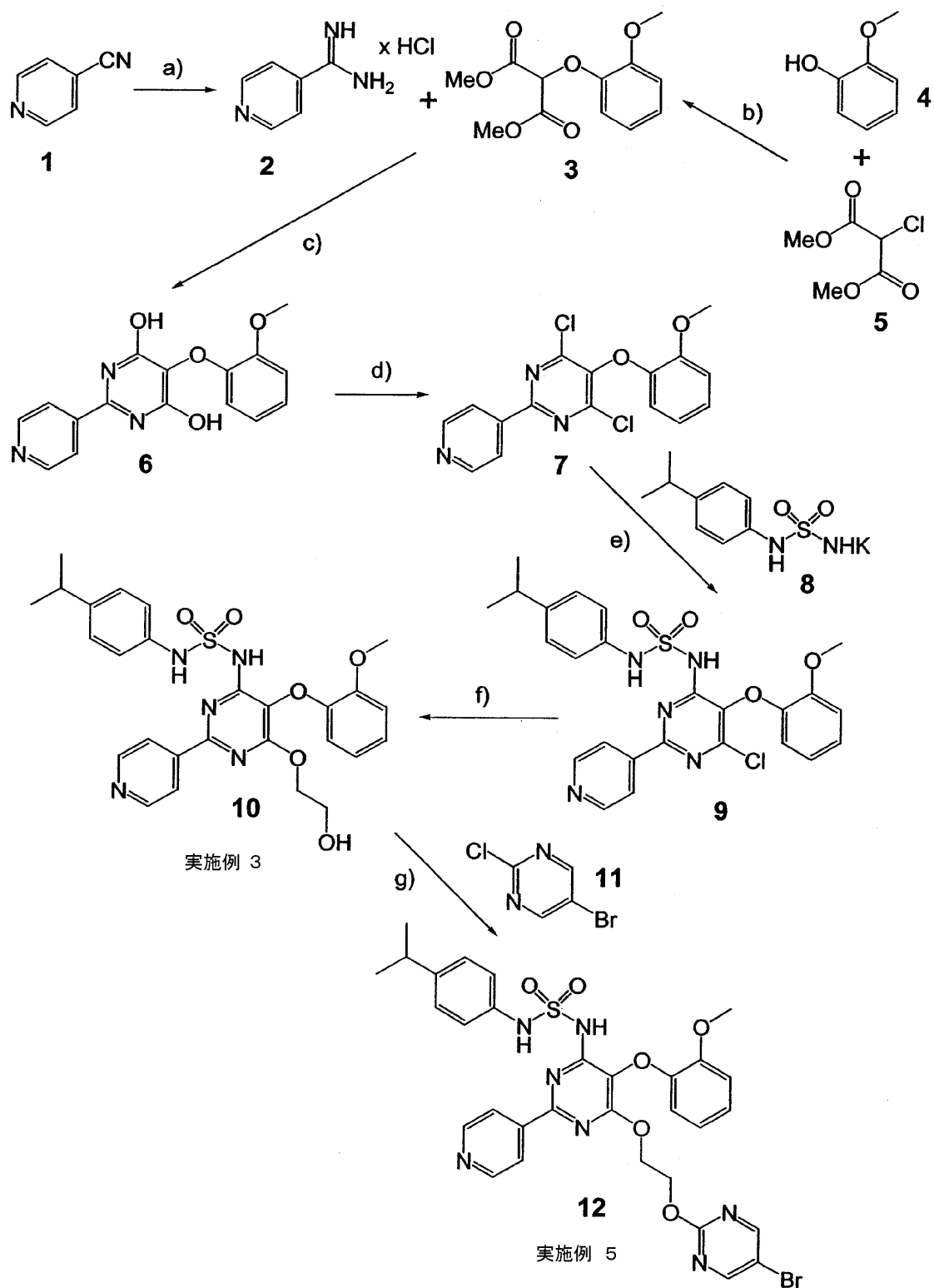
また、製法 A ~ C については文献参照 [5] を参照のこと。

【 0 0 5 8 】

スキーム 1：実施例 3 および実施例 5 の代表的な図式的合成例：

【 0 0 5 9 】

【 化 2 3 】



【 0 0 6 0 】

- a) NH_4Cl のとき、 NaOMe , MeOH ;
 b) K_2CO_3 , アセトン、還流 ;
 c) NaOMe , MeOH ;
 d) POCl_3 , N,N -ジメチルアニリン , $70-130$;
 e) 8 , DMSO ;
 f) Na , エチレングリコール ; $80-100$;
 g) 11 , THF , NaH , $rt-70$.

【 0 0 6 1 】

10

20

30

40

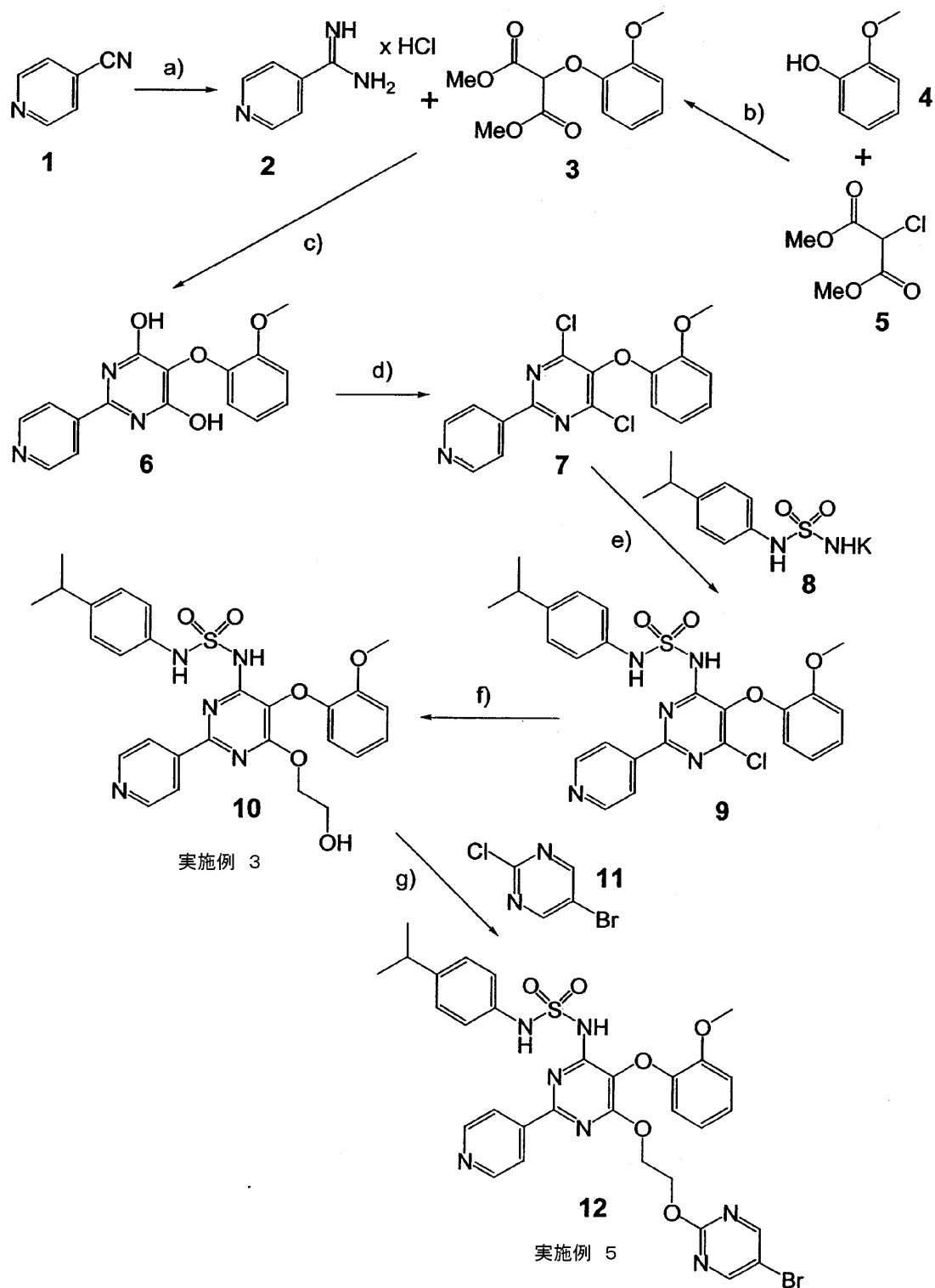
50

スキーム 1 で、一般式 I の化合物をつくる合成手順を実施例 3 と実施例 5 の合成を記載することで説明する。本明細書の他の実施例も置換基と反応条件を変えて同様の合成経路でつくることができる。[] 内に記載した参照文献はこの項の最後に説明してある。標準手順[1]を適用し、適量のニトリル 1 をメタノール中のナトリウムメトキシドと反応させてから塩化アンモニウムを加えてアミジン 2 を合成した。公表された方法[2]に従って、塩基として炭酸カリウムを用い、クロロマロン酸ジメチル(5)をアセトン中の適量のアルコール 4 と反応させて 2 - 置換マロン酸エステル 3 をつくった。この化合物 3 をメタノールに溶解してからナトリウムメトキシドを添加し、約 30 分撹拌を続けてからアミジン誘導体 2 を添加した。撹拌を常温でさらに 8 時間続けた。酸性にしてから 4, 6 - ジヒドロキシピリミジン 6 を 70 ~ 90 % の収率で単離することができた[2]。この化合物 6 またはその互変異性体を N, N - ジメチルアニリンの存在下、昇温(60 - 120)にて、オキシ塩化磷でジクロロ誘導体 7 に転換し、収率 40 ~ 75 % を得た[3]。ジクロライド 7 を、室温または 40 ~ 60 で、DMSO 中過剰の適当なスルファミドカリウム塩 8 (スキーム 3 に記載された方法でつくられる。)と反応させて、酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶するか、酢酸エチル/ヘプタンのシリカゲルによるクロマトグラフィー後のいずれかにより、70 ~ 90 % の収率でモノクロロ - ピリミジン 9 を得た。このピリミジン誘導体 9 を、ついで、カリウム tert. - ブチレート、水素化ナトリウム、またはナトリウムのような塩基の存在下、80 - 110 で、4 ~ 16 時間エチレングリコール(または別の 1 - ジオール、またはモノアルコール)と反応させて、最初にクレームされた化合物としての、化合物 10 を 50 ~ 70 % の収率で得た。このものを、さらに、室温または 50 ~ 70 のどちらかで、THF / DMF ~ 5 / 1 中の 2 - クロロ - 5 - プロモピリミジン(11)(あるいは別の適当なピリミジンまたはピリジン誘導体)と反応させて化合物 12 に変換させ収率 50 ~ 80 % を得ることができる。

【0062】

スキーム 2 : 実施例 47、48、50、51、53 の図示的、例示的合成例 :

【化 24】



【 0 0 6 3 】

- a) NaOMe, MeOH, 還流 ;
 b) プロパルギルアルコール, NaH, THF, 還流 ;
 c) エチレングリコール, KOtBu, 110 ;
 d) 5-ブromo-2-クロロピリミジンのとき, NaH, THF, 70 ;
 e) ピリミジン-2-カルボニル アジド, CHCl₃, 70, 2時間, 実施例 47 のとき, 70, 16時間。

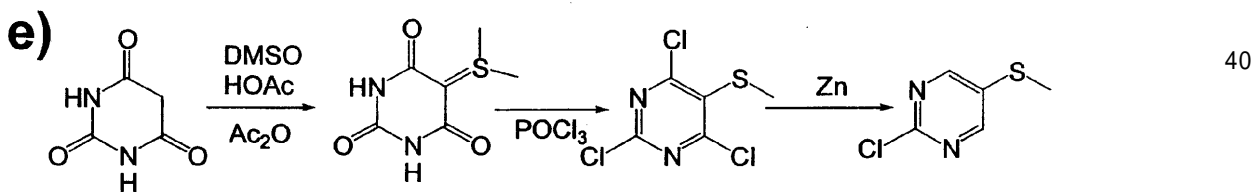
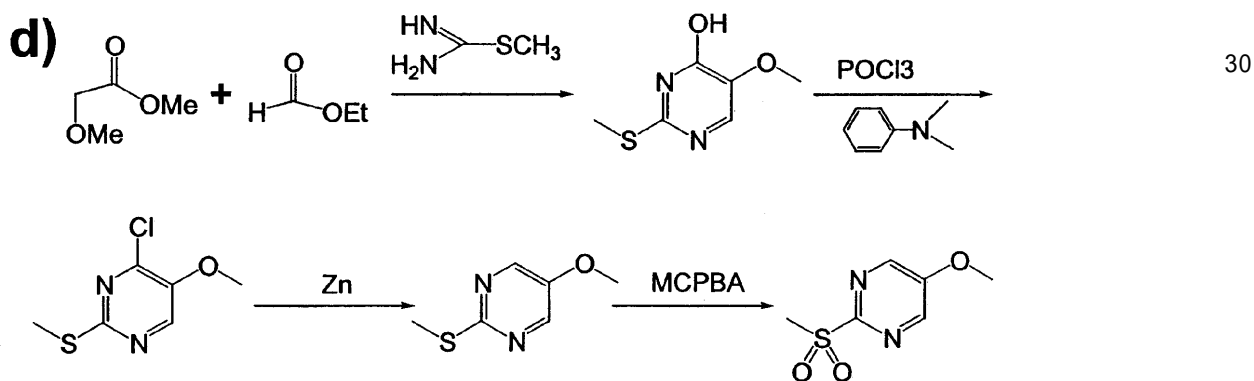
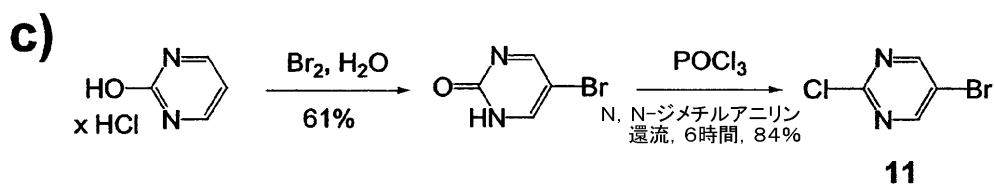
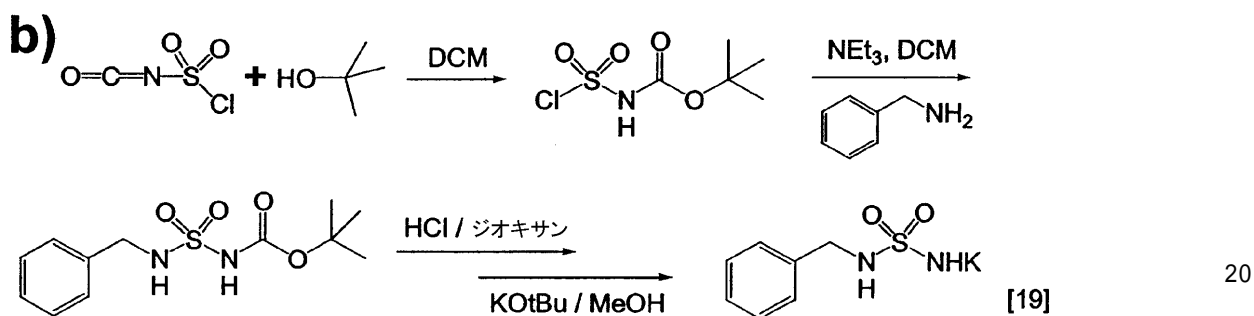
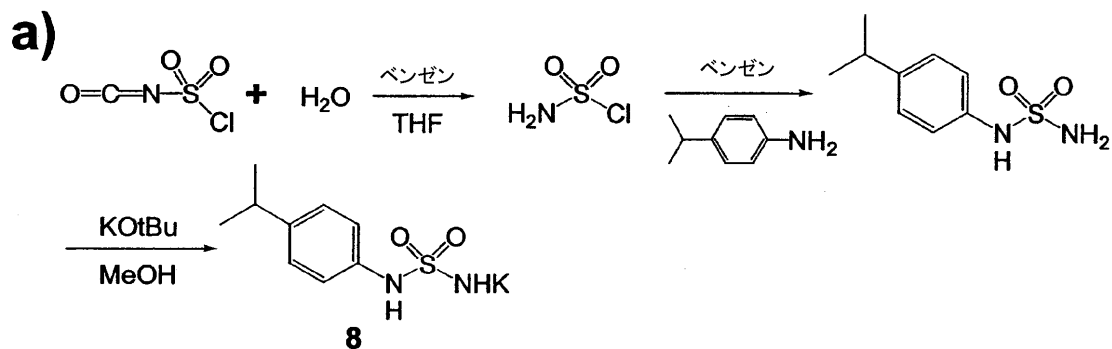
【 0 0 6 4 】

更なる実験的記載については、[1]、[2]、[3]、[5][6]および[9]を参照。スキーム 3 : スルファミド部分の製造[10]、[11]、[12]、[13]、

[14]、[15]、[19]および置換ピリミジン類[16]、[17]の製造：

【0065】

【化25】



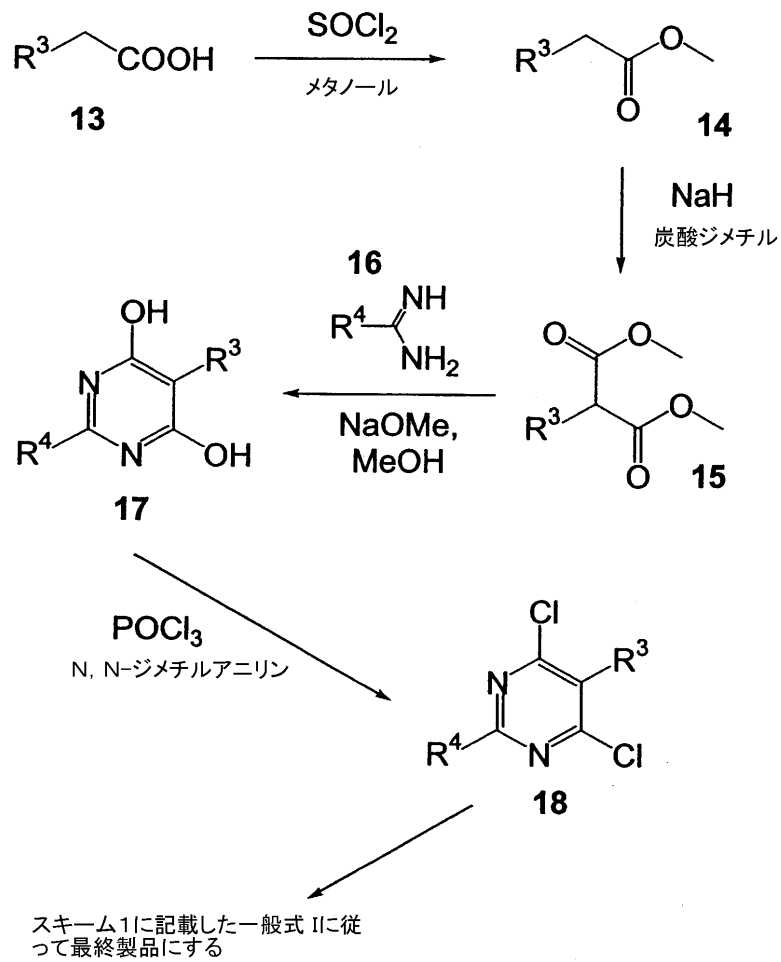
【0066】

さらなる実験的な説明については[1]、[2]、[3]、[5]、[6]を参照。

スキーム4：一般式Iの化合物の合成のための前駆体の製造、但し、Xは、結合[5]、[18]を表す：

【0067】

【化26】



10

20

スキーム4において、記号は上記一般式Iで定義したものと同一のものを表す。

30

【0068】

【表7】

- [1] W. Göhring, J. Schildknecht, M. Federspiel; *Chimia*, **1996**, *50*, 538 – 543.
- [2] W. Neidhart, V. Breu, D. Bur, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, M. Müller, H. P. Wessel, H. Ramuz; *Chimia*, **1996**, *50*, 519 – 524 and references cited there.
- [3] W. Neidhart, V. Breu, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, U. Klinkhammer, T. Giller, H. Ramuz; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2223 – 2228. R. A. Nugent, S. T. Schlachter, M. J. Murphy, G. J. Cleek, T. J. Poel, D. G. Whishka, D. R. Graber, Y. Yagi, B. J. Keiser, R. A. Olmsted, L. A. Kopta, S. M. Swaney, S. M. Poppe, J. Morris, W. G. Tarpley, R. C. Thomas; *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 3793 – 3803. 10
- [4] J. March; *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed., **1994**, p. 499 and references cited there.
- [5] EP 0 743 307 A1; EP 0 658 548 B1; EP 0 959 072 A1 (Tanabe Seiyaku) 20
- [6] EP 0 633 259 B1; EP 0 526 708 A1; WO 96/19459 (F. Hoffmann-LaRoche)
- [7] for the Synthesis of 5-membered heterocycles see: Y. Kohara et al; *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 5228 – 5235 and references cited there.
- [8] EP 0 882 719 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd) 30
- [9] a) R. Graf; *Chem. Ber.*, **1959**, *92*, 509 – 513. b) G. Weiss, G. Schulze; *Liebigs Ann. Chem.*, **1969**, *729*, 40 – 51. c) J. A. Kloek, K. L. Leschinsky, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 4028 – 4029. d) R. P. Dickinson, K. N. Dack, C. J. Long, J. Steele; *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 3442 – 3452. e) E. Cohen, B. Klarberg; *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1994 – 2002.
- [10] E. Cohen, B. Klarberg; *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1994. 40
- [11] G. Weiss, G. Schulze, *Liebigs Ann. Chem.*, **1969**, *729*, 40.

【 0 0 6 9 】

【 表 8 】

[12] R. Graf, *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 509.

[13] J. A. Kloek, K. L. Leschinsky, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 4028.

[14] R. E. Olson, T. M. Sielecki, et al; *J. Med. Chem.*, **1999**; 42, 1178.

[15] R. P. Dickinson, K. N. Dack, et al; *J. Med. Chem.*, **1997**; 40, 3442.

10

[16] D. G. Crosby, R. V. Berthold; *J. Org. Chem.*, **1960**; 25; 1916.

[17] Bayer AG (Maurer, F.; Hammann, I.; Behrenz, W.); US-4,233,294 **1980**.

[18] E. D. Morgan; *Tetrahedron*, **1967**, 23, 1735.

[19] M.J. Tozer, I. M. Buck et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 3103. G. Dewynter et al.; *Tetrahedron*, **1993**, 49, 65.

20

【 0 0 7 0 】

【 実施例 】

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。温度はすべて で示す。

略語のリスト：

E t O A c	酢酸エチル
C y H e x	シクロヘキサン
H e x	ヘキサン
D M S O	ジメチルスルホキシド
T H F	テトラヒドロフラン
M C P B A	m-クロロ過安息香酸
D M F	ジメチルホルムアミド
D C M	ジクロロメタン
H V	高真空下条件
r t	室温
t _R	保持時間
m i n	分
D B U	1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1, 5-5)
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン
r f l x	還流

30

【 0 0 7 1 】

次の化合物を上記記載の方法およびスキーム 1 乃至 4 に従って準備した。化合物はすべて ¹H-NMR (300 MHz) および場合によっては ¹³C-NMR (75 MHz) によって (Varian Oxford、300 MHz; ケミカルシフトを、使用した溶媒に対する ppm で示す; 多重度: s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線; m = 多重線)、LC-MS によって (Waters Micromass; ESIプローブおよびアライアンス 2790 HT 付き ZMD プラットホーム; カラム: 2 × 30 mm、Gromsil

50

ODS 4、3 μ m、120 Å；勾配：水中アセトニトリル0～100%、6分、0.05%ギ酸含有、流量：0.45 ml/分； t_R を分で示す）、TLCによって（メルク社製TLCプレート、シリカゲル60F₂₅₄）、また場合により融点によって、同定・確認した。

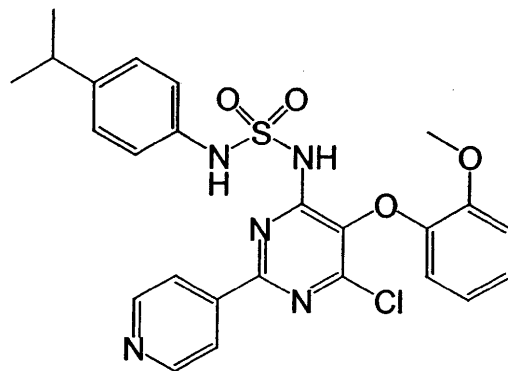
【0072】

参考例（前駆体の合成）

参考例 1

【0073】

【化27】



【0074】

a) ナトリウム（0.23 g）のメタノール（40 ml）溶液に、4-シアノピリジン（10.62 g）を室温で添加した。攪拌を6時間続けた後で、塩化アンモニウム（5.9 g）を添加し、さらに攪拌を10時間行なった。ついで、ジエチルエーテル（120 ml）を添加し、30分後に沈殿物をろ過分離し、ジエチルエーテル（20 ml）で洗浄した。生成物を高真空下で乾燥した。4-アミジノ-ピリジン塩酸塩（14.95 g）の白色粉末を得た。

【0075】

b) 2-メトキシ-フェノール（グアヤコール）（48 ml）を、炭酸カリウム（70.8 g）のアセトン（480 ml）攪拌懸濁液にゆっくろ添加してから45℃に加熱した。ついで、クロロマロン酸ジメチル（63.2 ml）を含むアセトン（50 ml）を20分以内で添加した。反応混合物を還流温度に16時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発し、残留物を水に取り出し、DCMで抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムの上で乾燥、蒸発した。油状の生成物をtert.-ブチル-メチル-エーテルから結晶化した。（o-メトキシフェノキシ）マロン酸ジメチル（86 g）を得た。

【0076】

c) ナトリウムメチラート（9.7）を含むメタノール（100 ml）の攪拌溶液に、（o-メトキシフェノキシ）マロン酸ジメチル（21.7 g）を含むメタノール（50 ml）溶液を15分以内に加え、攪拌を30分間続け、その後4-アミジノ-ピリジン塩酸塩（15.0 g）を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。固体残存物をエーテルでかき混ぜた。得られた粉末をろ過分離し、水（300 ml）に溶かした。酢酸を加えてpH = 4にした。沈殿生成物をろ過分離し、水で洗い、50℃の真空中で乾燥した。5-(o-メトキシフェノキシ)-4,6-ジヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-ピリミジン（20.1 g）（これは、また、5-(o-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-テトラヒドロピリミジン-4,6-ジオン互変異性体として存在する）の白色粉末を得た。

【0077】

d) 5-(o-メトキシフェノキシ)-4,6-ジヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-ピリミジン（10 g）、N-ジイソプロピルエチルアミン（11.2 g）、テトラエチルアンモニウムクロリド（11 g）および五塩化りん（13.8 g）をオキシ塩化りん（25 ml）に

10

20

30

40

50

溶かし、3時間還流温度に加熱した。混合物を真空中で蒸発させ、トルエンを加えてから混合物を再び蒸発させた。残留物をDCMに取り出し氷ノ水に注いだ。層を分離し、有機層を水で洗い、硫酸ナトリウムの上で乾燥、蒸発させた。アセトンから再結晶させて、4,6-ジクロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン(6.52g)を得た。

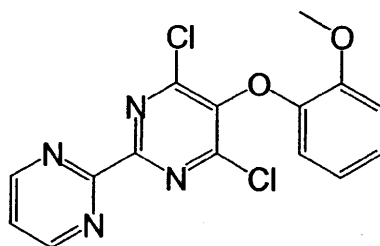
【0078】

e) 4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸アミド(642mg; 参考例17)を含むDMF(9ml)溶液に、水素化ナトリウム(250mg)を加えた。混合物を30分間45℃に加熱した。ついで、4,6-ジクロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン(1.044g)を加え、この反応混合物を室温で60時間撹拌した。このものは酸性にしてからHex/EtOAc=2/5を用いてシリカゲル上でクロマトグラフにかけ、4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニル]-アミド(0.42g)を単離することができる。

【0079】

参考例2:

【化28】



【0080】

a) 4,6-ジクロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-ピリミジン[または、その互変異性体、5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-テトラヒドロピリミジン-4,6-ジオン]を欧州特許0 526 708 A1に開示された如く、2-アミノ-ピリミジンおよび(*o*-メトキシフェノキシ)マロン酸ジメチルから製造した。

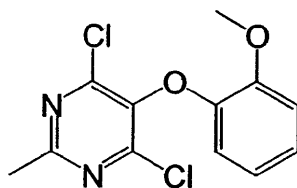
【0081】

b) 欧州特許 0 526 708 A1に開示されている如く、4,6-ジヒドロキシ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-ピリミジン(このものは、また、互変異性体、5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-テトラヒドロピリミジン-4,6-ジオンの形で存在可能である)から4,6-ジクロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-ピリミジンを製造した。

【0082】

参考例3:

【化29】



【0083】

a) (*o*-メトキシフェノキシ)マロン酸ジメチル(10g)を含有するドライメタノール(80ml)の溶液を0℃に冷やした。これにナトリウムメチラート(6.71g)を滴下した。この懸濁液にアセトアミジン塩酸塩(2.84g)を加え、その混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物をジエチルエーテル(100ml)に懸濁

した。固形物をろ過分離し、別のジエチルエーテル(100ml)で洗い、水(50ml)に溶かした。氷酢酸(25ml)を加えてpH4に調整した。白色の結晶をろ過分離、水による洗浄、乾燥して、5-(o-メトキシフェノキシ)-4,6-ジヒドロキシ-2-メチル-ピリミジン(5.17g)(または互変異性体)の白色粉末を得た。

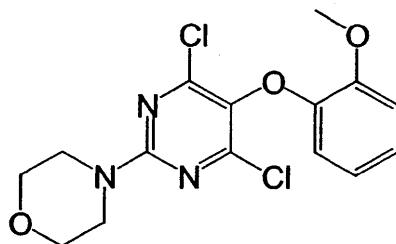
【0084】

b) 5-(o-メトキシフェノキシ)-4,6-ジヒドロキシ-2-メチル-ピリミジン(10.9g)(または互変異性体)を含むPOCl₃(150ml)の溶液を50℃で72時間攪拌した。過剰のPOCl₃を蒸発してから、トルエンを加えてトルエンと微量のPOCl₃とを共に蒸発させた。ついで、氷/水混合物をこの残留物に慎重に添加し、3Nの水酸化ナトリウム溶液を用いてpHを8に調整した。この混合物をさらに水(300ml)で希釈し、DCM(500ml)で抽出した。有機層を分離し、水(300ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥、蒸発させた。残留物を再びDCMに溶かし、DCMで溶出するシリカゲルのパットでろ過した。溶剤を真空中で除去した。得られた残留物を乾燥して、4,6-ジクロロ-5-(o-メトキシフェノキシ)-2-メチル-ピリミジン(8.7g)のベージュ色の粉末を提供した。

【0085】

参考例4:

【化30】



【0086】

a) (o-メトキシフェノキシ)マロン酸ジメチル(32.75g)を含むメタノール(250ml)溶液を0℃に冷却した。ナトリウムメチラート(20.0g)を滴下し、添加が完了してからこの混合物を室温で6時間攪拌した。ついで、モルホリノホルムアミジン臭化水素酸塩(25.0g)を加え、72時間攪拌を続けた。ベージュ色の懸濁溶液を蒸発して残留物をジエチルエーテル(150ml)で2回洗った。残っている粉末を水(200ml)に溶かした。酢酸(50ml)でpHを4に調整したら、沈殿物が形成した。この沈殿物を集めて水で洗い高真空下で乾燥して5-(o-メトキシフェノキシ)-4,6-ジヒドロキシ-2-(N-モルホリノ)-ピリミジン(17.01g)(または互変異性体)の淡ベージュ色粉末を得た。

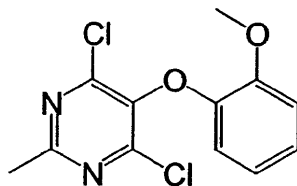
【0087】

b) 0℃でPOCl₃をHunig塩基(27.5ml)に慎重に添加した。この混合液に5-(o-メトキシフェノキシ)-4,6-ジヒドロキシ-2-(N-モルホリノ)-ピリミジン(17g)を滴下した。得られた混合物を130℃で一晩攪拌した。過剰の試薬を蒸発させて微量のPOCl₃をトルエンと一緒に蒸発して除いた。黒色の残留物をDCM(50ml)と水/氷混合液(50ml)とで処理した。15分間攪拌後、この混合物を水(400ml)とDCM(400ml)で希釈した。有機層を分離し、水(300ml)で洗浄した。水層をDCM(400ml)で抽出した。一緒にしたDCM層をNa₂SO₄上で乾燥し、溶媒を約100mlの容量にまで除去した。残りの溶液をDCMで溶出するシリカゲル(50g)でろ過した。ろ液を蒸発させた。得られた残留物をジエチルエーテル(50ml)に懸濁させた。固形物をろ過分離、乾燥して、4,6-ジクロロ-5-(o-メトキシフェノキシ)-2-(N-モルホリノ)-ピリミジン(13.85g)の白色結晶粉末を得た。

【0088】

参考例5:

【化 3 1】



【 0 0 8 9 】

a) 5-ナトリウムメチラート(12.7g)を、(o-メトキシフェノキシ)マロン酸ジメチル(18.9g)を含むメタノール(450ml)溶液に滴下した。添加が終了したら攪拌を室温で30分間続け、その後、ホルムアミジン酢酸塩(6g)を添加した。混合液を室温で72時間攪拌した。その後溶媒を減圧下で除き、残っている残留物をジエチルエーテルに懸濁した。固形物をろ過分離し、水(100ml)に溶かした。溶液を濃塩酸で酸性にした。白色の沈殿物を形成した。沈殿物を収集、水で洗浄、乾固して5-(o-メトキシフェノキシ)-4,6-ジヒドロキシ-ピリミジン(15.1g)(または互変異性体)の白色粉末を得た。

10

【 0 0 9 0 】

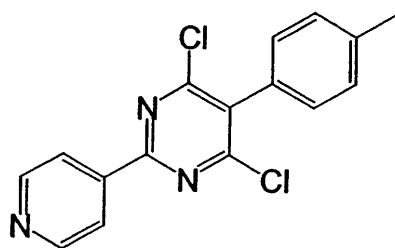
b) 5-(o-メトキシフェノキシ)-4,6-ジヒドロキシ-ピリミジン(7.5g)を含むPOCl₃の溶液に、N,N-ジメチルアニリン(24ml)を添加した。この混合液を160℃に加熱し、2.5時間攪拌した。過剰のPOCl₃を減圧下で蒸留除去した。微量のPOCl₃をトルエンと一緒に蒸発させた。残っている油状成分を水：氷の混合液で処理した。混合物を1Nの塩酸で酸性にし、ジエチルエーテルで2回抽出した。一緒にした有機層を希釈塩酸水溶液で2回洗浄し、MgSO₄で乾燥、蒸発させた。残っている固形物をメタノールで洗浄して乾燥させ、4,6-ジクロロ-5-(o-メトキシフェノキシ)-ピリミジン(4.75g)の淡イエロー色の粉末を得た。

20

【 0 0 9 1 】

参考例 6 :

【化 3 2】



30

【 0 0 9 2 】

a) ナトリウムメチラート(6.8g)を含むメタノール(200ml)溶液を0℃に冷却した。2-(p-トリル)マロン酸ジエチル(10.3g)を含むメタノール(50ml)溶液をゆっくり添加した。この溶液の添加が完了したらこの溶液を室温に温めて、4-アミジノ-ピリジン塩酸塩(7.57g)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残っている残留物を2Mの塩酸に溶かした。この溶液をジエチルエーテルで抽出し、ついで10Mの水酸化ナトリウム溶液でpH5に調整して沈殿物を形成させた。この沈殿物を収集し、冷水で洗浄し、高真空下60℃で乾燥させて、オレンジ色の結晶の4,6-ジヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-5-(p-トリル)-ピリミジン(8.77g)(または互変異性体)を得た。

40

【 0 0 9 3 】

b) 4,6-ジヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-5-(p-トリル)-ピリミジン(8.00g)とPOCl₃(100ml)に、ジエチルアミン(25ml)を室温で添加した。この混合物を60℃で16時間攪拌した。過剰のPOCl₃を減圧下で蒸留により取り除いた。

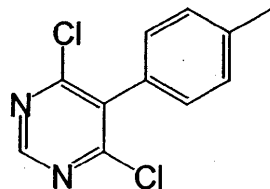
50

残っている油分をDCM(300ml)に溶かし、水(300ml)で処理した。水層を分離しDCMで3回抽出した。一緒にした有機層を水と海水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥、蒸発させた。得られた残留物をイソプロパノールに懸濁させた。固形物を収集しイソプロパノールとジエチルエーテルで洗い、乾燥して4,6-ジクロロ-2-(4-ピリジル)-5-(p-トリル)-ピリミジン(7.2g)の白色結晶粉末を得た。

【0094】

参考例7:

【化33】



10

【0095】

a) 0 で2-(p-トリル)マロン酸ジエチル(14.2g)を含むメタノール(50ml)の溶液を、ナトリウムメチラート(9.4g)を含むメタノール(300ml)の溶液にゆっくり添加した。添加が完了したら、反応混合物を温め、ホルムアミジン塩酸塩(5.4g)を添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残っている残留物を2Nの塩酸(150ml)で処理した。懸濁液を0.5時間撹拌した。0-5 20
で10Nの水酸化ナトリウム溶液を用いてpHを4に慎重に調整した。沈殿物を収集し、冷水、イソプロパノール、およびジエチルエーテルで洗浄し、高真空下65 で乾燥し、4,6-ジヒドロキシ-5-(p-トリル)-ピルミジン(11.2g)(または互変異性体)の白色粉末を得た。

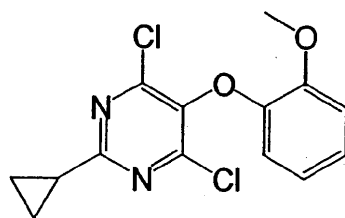
【0096】

b) 室温で、N,N-ジメチルアニリン(10ml)を、4,6-ジヒドロキシ-5-(p-トリル)-ピリミジン(5.1g)およびPOCl₃(75ml)の混合液に添加した。反応混合液を70 で16時間撹拌した。過剰のPOCl₃を蒸留により除去し、残りの油分を氷：水混合液で処理し、ジエチルエーテルで3回抽出した。一緒にした有機層を1Nの塩酸水溶液で、その後塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥、蒸発させた。残りの茶色油分をイソプロパノールから結晶化した。淡黄色の結晶を収集し、冷イソプロパノールで洗浄し、高真空下で乾燥させ、4,6-ジクロロ-5-(p-トリル)-ピリミジン(4.1g)を与えた。 30

【0097】

参考例8:

【化34】



40

【0098】

a) メタノール(200ml)中にナトリウム(5.17g)を含む溶液に、(2-メトキシフェノキシ)マロン酸ジメチル(21.1g)を添加し、この混合物を室温で30分間撹拌した。このスラリーに、シクロプロピルアミジン塩酸塩(12.0g)を添加した。混合物を室温で22時間撹拌した。ついには溶媒を真空下で除去した。残りの残留物をジエチルエーテル(250ml)に懸濁させた。ジエチルエーテルを静かに注ぎ、残っている固形物を水(250ml)に溶かした。溶液を25%の塩酸水溶液でもって酸性にした 50

。形成された沈殿物を収集し水で洗い、高真空下60 で乾燥させて、5-(2-メトキシフェノキシ)-4,6-ジヒドロキシ-2-シクロプロピル-ピリミジン(19.26g)の無色の粉末を得た。LC-MS: $t_R = 2.74 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 275.24$, $[M-1]^- = 273.29$ 。

【0099】

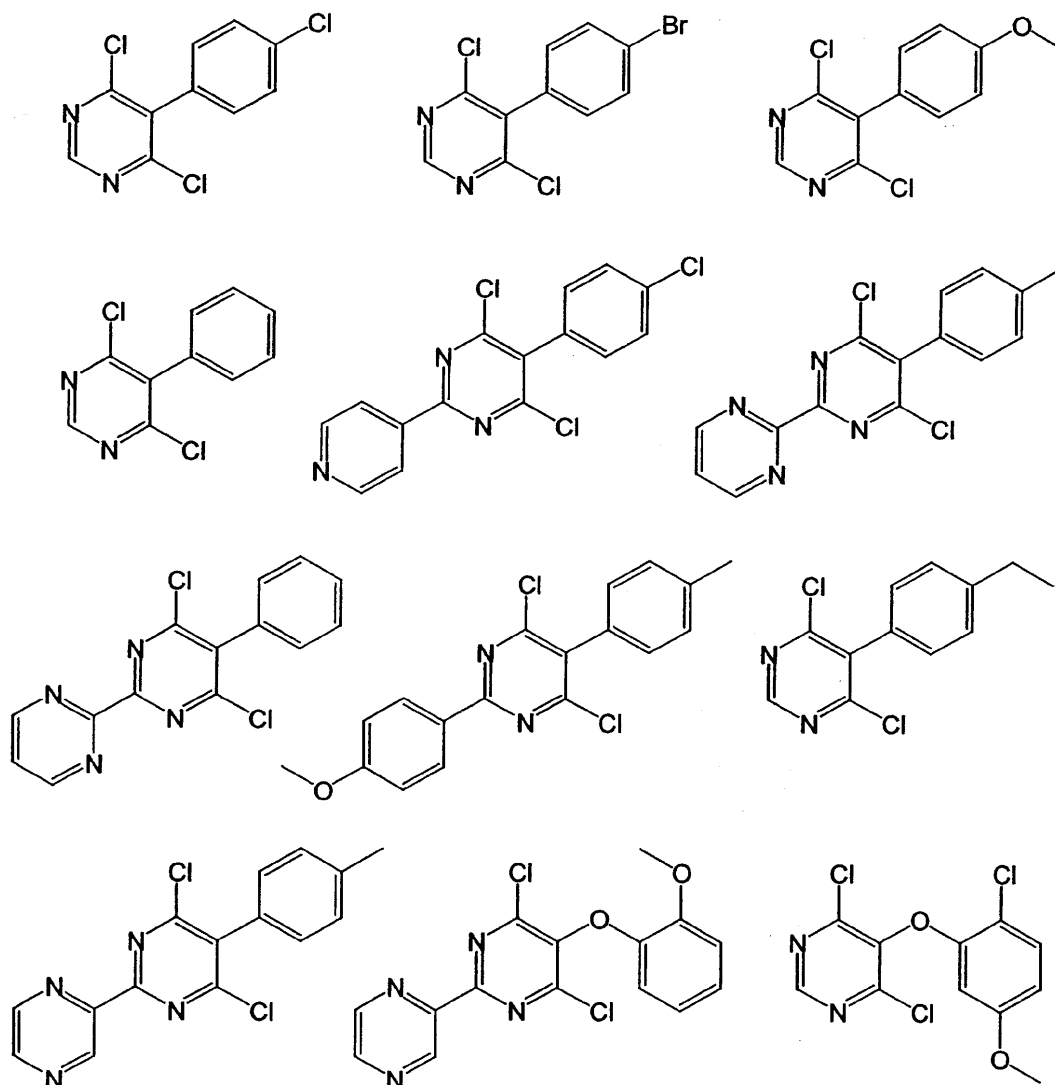
b) POCl_3 (87ml) 中に5-(2-メトキシフェノキシ)-4,6-ジヒドロキシ-2-シクロプロピル-ピリミジン(8.22g)を含む懸濁液に、N,N-ジメチルアニリン(12ml)を加えた。この混合物は透明になり、130 で3.5時間撹拌した。過剰の POCl_3 を真空下で取り除き、残っている微量の POCl_3 をトルエンと一緒に蒸発させた。残りのシロップを氷-水混合液に注ぎ、得られた溶液をジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を一緒にし、1Nの塩酸水溶液で1回、水で2回洗い、活性炭で処理し、 MgSO_4 上で乾燥、蒸発させた。残留物をジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化させて4,6-ジクロロ-2-シクロプロピル-5-(2-メトキシフェノキシ)-ピリミジン(6.64g)のベージュ色の粉末を得た。LC-MS: $t_R = 5.36 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 311.19$ 。

【0100】

参考例9:

参考例1乃至8に記載した方法および文献[2]、[3]、[5]、[6]および[8]に従って、次の4,6-ジクロロピリミジン前駆体をつくった。

【化35】



10

20

30

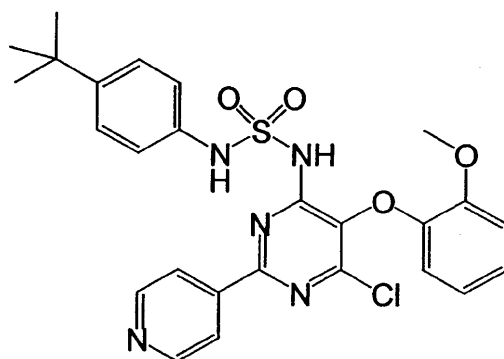
40

50

【0101】

参考例10

【化36】



10

【0102】

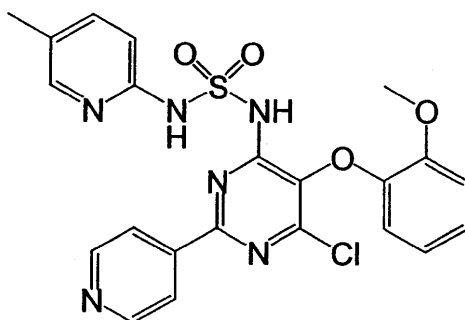
DMF (3 ml) 中に 4-*t*-ブチル-フェニルスルファミン酸アミド (228 mg、参考例 18) を含有する溶液に、水酸化ナトリウム (42 mg) を添加した。ついで、4,6-ジクロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン (305 mg) と Hunig 塩基 (0.17 ml) を加え、この混合物を 60 で 5 時間撹拌した。酸性にして結晶化にした後で、4-*t*-ブチル-フェニルスルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニル]-アミド (0.15 g) を分離することができた。 $t_R = 5.54 \text{ min (LC)}$; $[M + H]^+ = 540.44 \text{ (ES+)}$ 。

20

【0103】

参考例11:

【化37】



30

【0104】

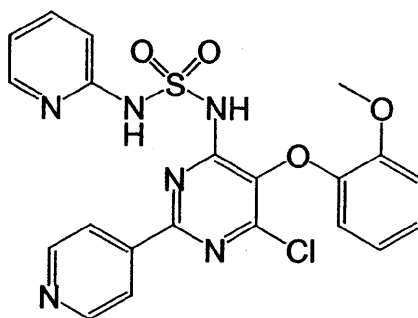
参考例 1 e) に記載された方法に従って、5-メチル-ピリジン-2-スルファミン酸アミド (252 mg、参考例 20) を、4,6-ジクロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン (410 mg、参考例 1 d) を反応させて、5-メチル-ピリジン-2-スルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニル]-アミド (100 mg) を得た。 $t_R = 4.02 \text{ min (LC)}$; $[M + H]^+ = 499.33 \text{ (ES+)}$ 。

40

【0105】

参考例12:

【化38】



10

【0106】

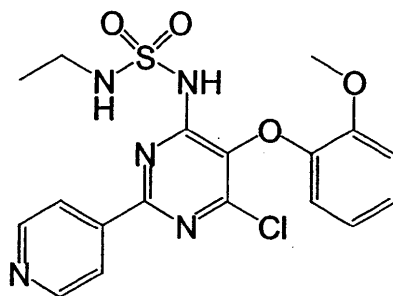
参考例 1 e) に記載された方法に従って、ピリジン-2-スルファミン酸アミド (60 mg、参考例 2 1) を 4, 6-ジクロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン (100 mg、参考例 1 d) を反応させ、ピリジン-2-スルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニル]-アミド (100 mg) を得た。 $t_R = 3.83 \text{ min (LC)}$; $[M - H]^+ = 483.33 \text{ (ES-)}$ 。

【0107】

参考例 1 3 :

【化 3 9】

20



【0108】

参考例 1 e) に記載された方法に従って、エチル-スルファミン酸アミド (40 mg、参考例 2 2) を 4, 6-ジクロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン (100 mg、参考例 1 d) と反応させて、ピリジン-2-スルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニル]-アミド (70 mg) を得た。 $t_R = 4.40 \text{ min (LC)}$; $[M - H]^+ = 434.28 \text{ (ES-)}$ 。

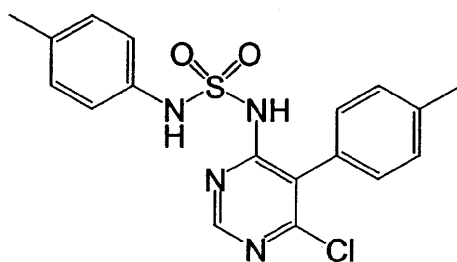
30

【0109】

参考例 1 4 :

【化 4 0】

40



【0110】

DMSO (35 ml) 中に溶解させた 4, 6-ジクロロ-5-*p*-トリル-ピリミジン (参考例 7) (2.0 g) に、ジ-イソプロピル-エチル-アミン (1.46 ml) を加え、その

50

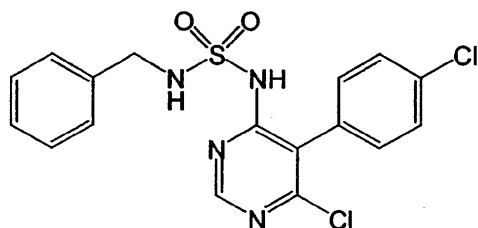
後で 4-メチル-フェニルスルファミン酸アミドカリウム塩 (2.78 g) [参考例 19 に記載された生成物とメタノール中のカリウム *tert.*-ブチレートからつくられ、その後で溶媒を蒸発させる] を添加した。この混合物を室温で 48 時間攪拌し、ついで水 (500 ml) に注ぎ、ジエチルエーテル (250 ml) を加え、さらに溶液を 30 分間攪拌した。層を分離し、水層を酢酸 (2.0 ml) で酸性にし、0 で 1 時間冷却した。沈殿生成物をろ過分離してから水とジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、4-メチル-フェニルスルファミン酸-[6-クロロ-5-(*p*-トリル)-4-ピリミジニル]-アミド (2.02 g) を得た。 $t_R = 5.00 \text{ min (LC)}$; $[M + H]^+ = 389.11 \text{ (ES+)}$ 。

【0111】

参考例 15 :

【化 41】

10



【0112】

DMSO (14 ml) に溶かした 4,6-ジクロロ-5-(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン (参考例 9) (2.59 g) に、ジ-イソプロピル-エチル-アミン (1.8 ml) を加え、その後で、ベンジルスルファミン酸アミドカリウム塩 (2.25 ml) [参考例 22 に記載された生成物とメタノール中のカリウム *tert.*-ブチレートからつくり、その後で溶媒を蒸発させる] を添加した。この混合液を室温で 24 時間攪拌し、ついで水 (300 ml) に注ぎ、ジエチルエーテル (120 ml) を加え、この溶液を 30 分間攪拌した。層を分離してから、水層を固体のクエン酸 (pH=3) で酸性にし、0 で 1 時間冷却した。沈殿した生成物をろ過分離し、水で洗浄してメタノールから再結晶してベンジルスルファミン酸-[6-クロロ-5-(*p*-クロロ-フェニル)-4-ピリミジニル]-アミド (1.8 g) を得た。 $t_R = 4.94 \text{ min (LC)}$; $[M + H]^+ = 410.90 \text{ (ES+)}$ 。

【0113】

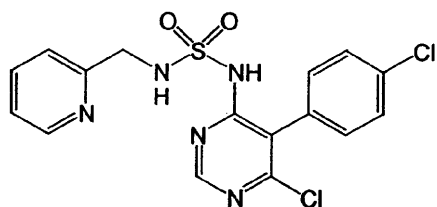
参考例 16 :

参考例 15 の合成に記載した方法に従って次の化合物を製造することができた :

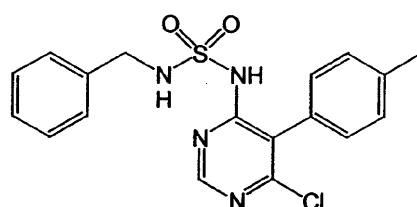
【化 42】

20

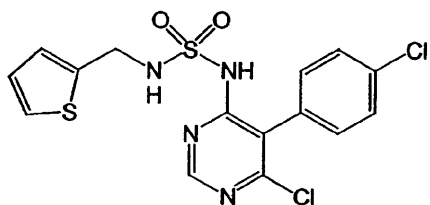
30



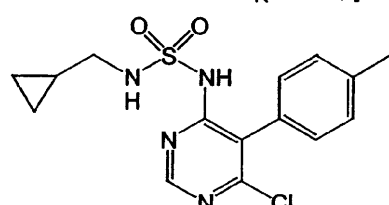
LC-MS: t_R : 4.00; $[M+H]^+$: 411.96



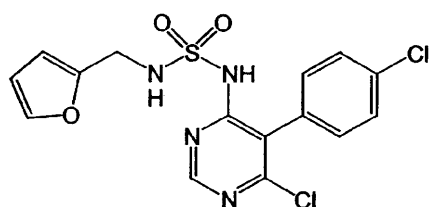
LC-MS: t_R : 4.98 ; $[M+H]^+$: 389.91



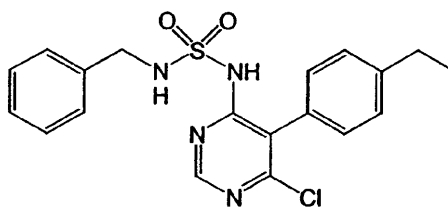
LC-MS: t_R : 4.84; $[M+H]^+$: 414.77



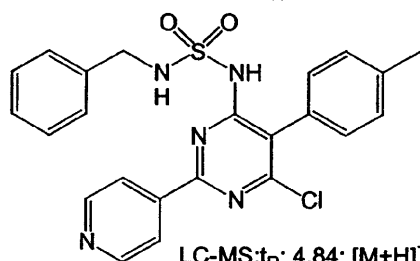
LC-MS: t_R : 4.76; $[M+H]^+$: 351.03



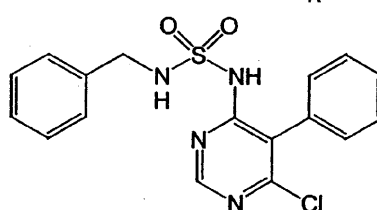
LC-MS: t_R : 4.66; $[M+H]^+$: 400.88



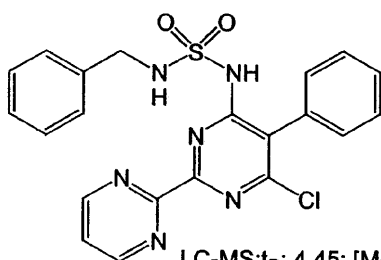
LC-MS: t_R : 5.10; $[M+H]^+$: 403.05



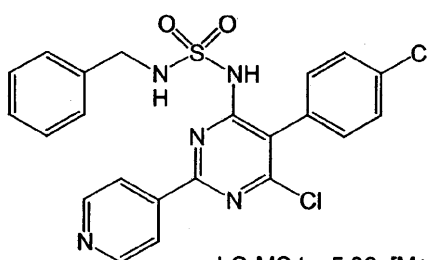
LC-MS: t_R : 4.84; $[M+H]^+$: 466.11



LC-MS: t_R : 4.65; $[M+H]^+$: 375.05



LC-MS: t_R : 4.45; $[M+H]^+$: 453.03



LC-MS: t_R : 5.06; $[M+H]^+$: 486.01

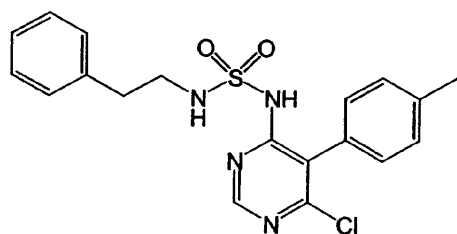
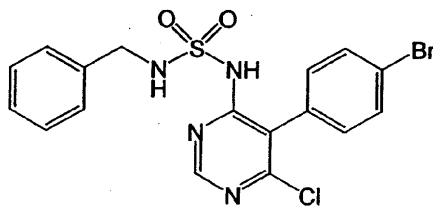
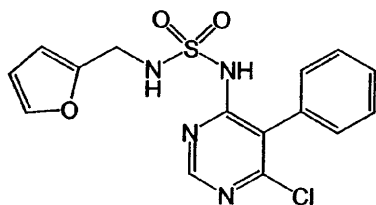
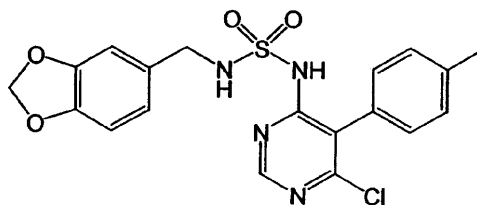
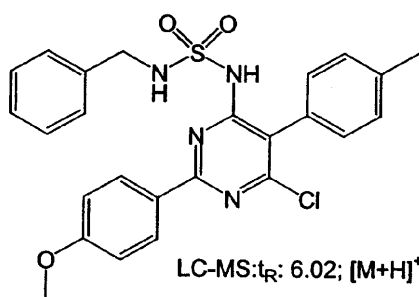
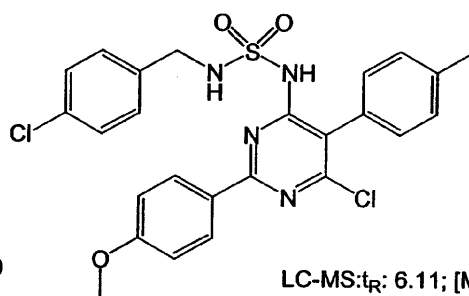
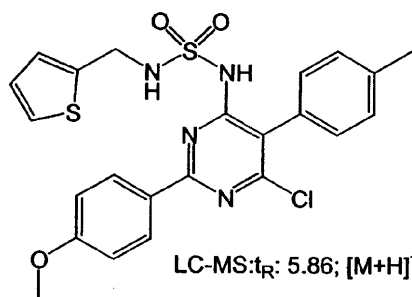
参考例 16 (続き) :

【化 4 3】

10

20

30

LC-MS: t_R : 5.08; $[M+H]^+$: 403.03LC-MS: t_R : 5.05; $[M+H]^+$: 454.99LC-MS: t_R : 4.31; $[M+H]^+$: 365.36LC-MS: t_R : 4.84; $[M+H]^+$: 433.05LC-MS: t_R : 6.02; $[M+H]^+$: 495.30LC-MS: t_R : 6.11; $[M+H]^+$: 529.28LC-MS: t_R : 5.86; $[M+H]^+$: 501.08

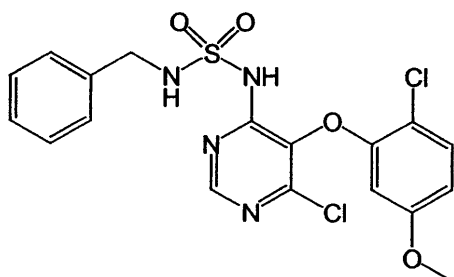
参考例 16 (続き) :

【化 4 4】

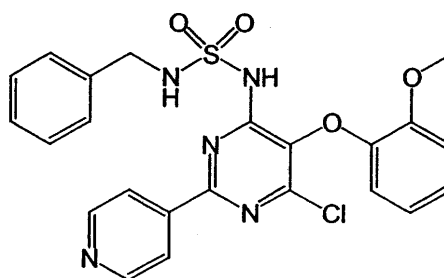
10

20

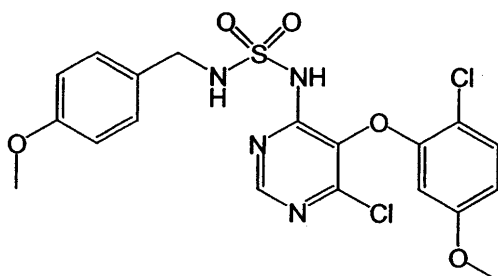
30



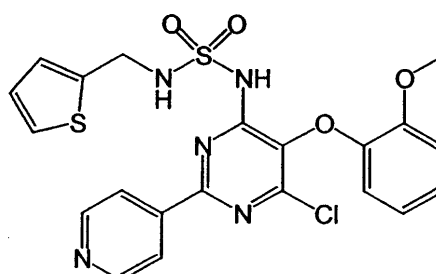
LC-MS: t_R : 5.13; $[M+H]^+$: 456.91



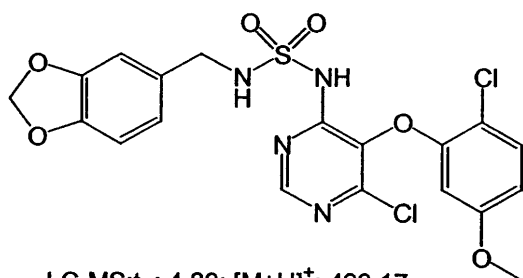
LC-MS: t_R : 4.68; $[M+H]^+$: 498.14



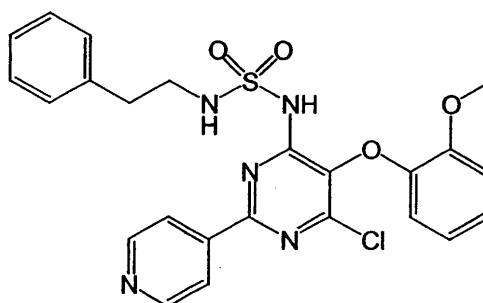
LC-MS: t_R : 4.93; $[M+H]^+$: 484.95



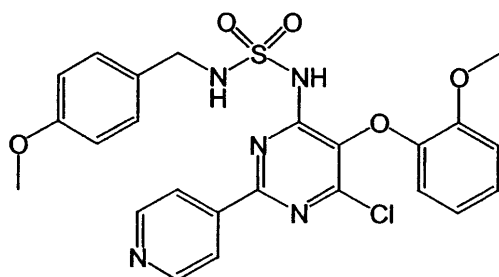
LC-MS: t_R : 4.57; $[M+H]^+$: 504.06



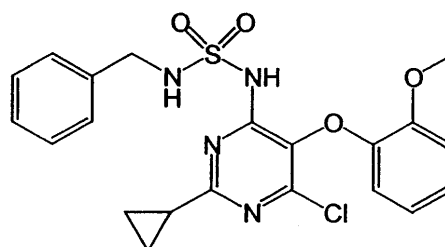
LC-MS: t_R : 4.89; $[M+H]^+$: 499.17



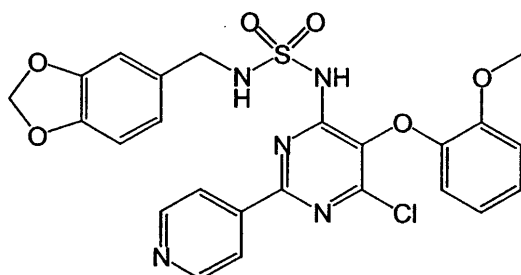
LC-MS: t_R : 4.90; $[M+H]^+$: 512.18



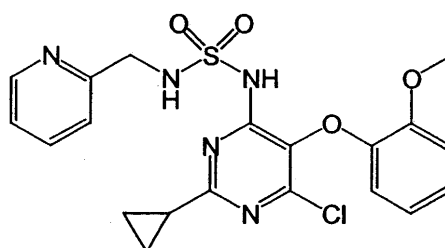
LC-MS: t_R : 4.72; $[M+H]^+$: 527.94



LC-MS: t_R : 5.28; $[M+H]^+$: 461.16



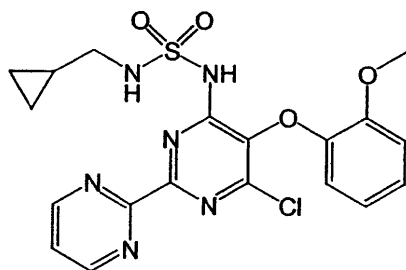
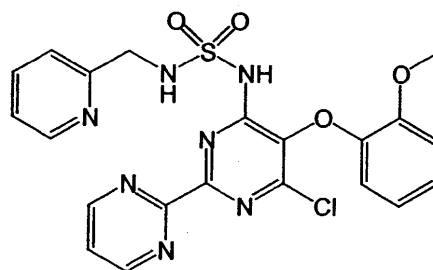
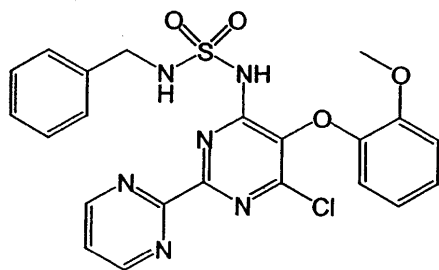
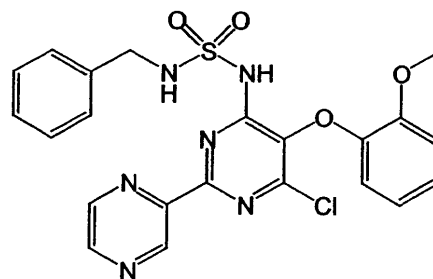
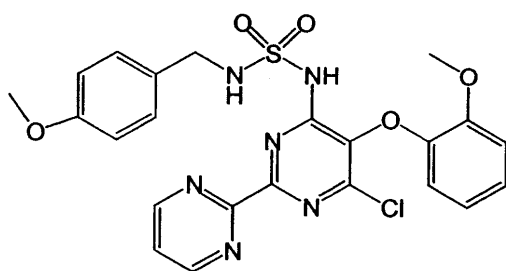
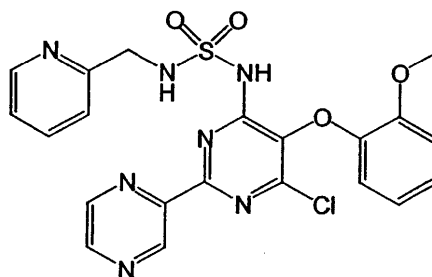
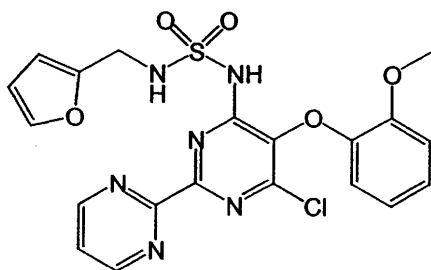
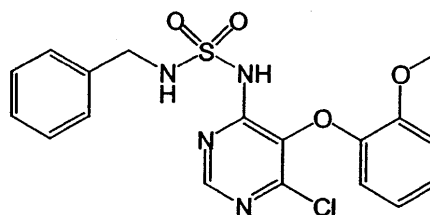
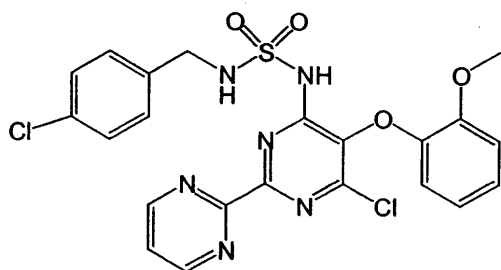
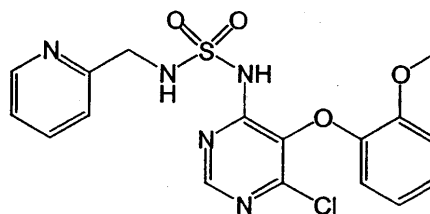
LC-MS: t_R : 4.63; $[M+H]^+$: 542.08



LC-MS: t_R : 3.91; $[M+H]^+$: 462.17

参考例 16 (続き) :

【化 4 5】

LC-MS: t_R : 4.43; $[M+H]^+$: 463.09LC-MS: t_R : 3.20; $[M-H]^+$: 497.93LC-MS: t_R : 4.47; $[M+H]^+$: 499.11LC-MS: t_R : 4.90; $[M+H]^+$: 499.06LC-MS: t_R : 4.44; $[M+H]^+$: 529.22LC-MS: t_R : 3.94; $[M+H]^+$: 500.06LC-MS: t_R : 4.33; $[M+H]^+$: 489.51LC-MS: t_R : 4.68; $[M+H]^+$: 421.09LC-MS: t_R : 4.74; $[M+H]^+$: 535.06LC-MS: t_R : 3.70; $[M+H]^+$: 423.05

参考例 16 (続き) :

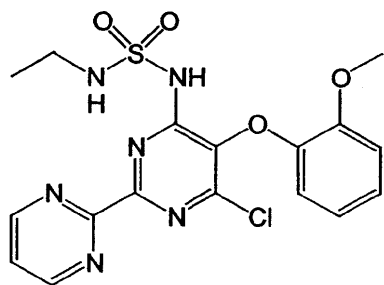
【化 46】

10

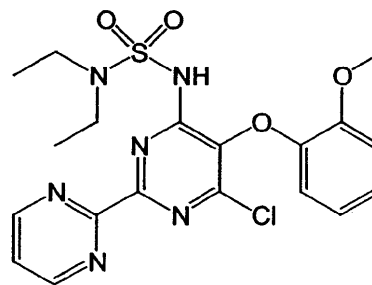
20

30

40

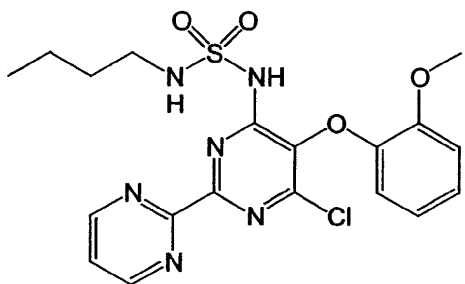


LC-MS: t_R : 3.98; $[M+H]^+$: 437.07

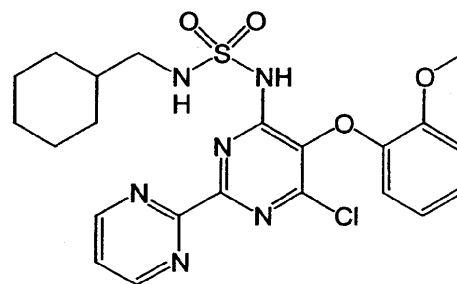


LC-MS: t_R : 4.53; $[M+H]^+$: 465.22

10

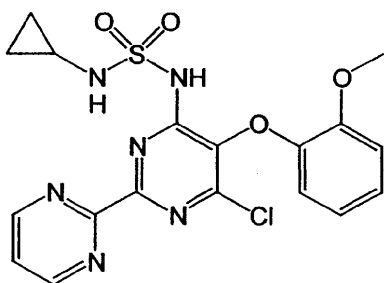


LC-MS: t_R : 5.51; $[M+H]^+$: 465.15

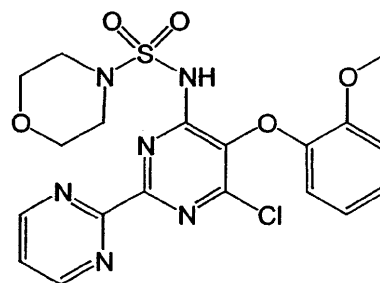


LC-MS: t_R : 5.14; $[M+H]^+$: 505.20

20

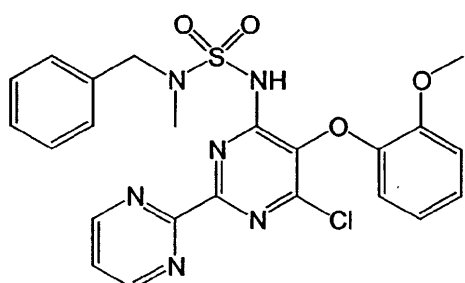


LC-MS: t_R : 4.23; $[M+H]^+$: 449.17

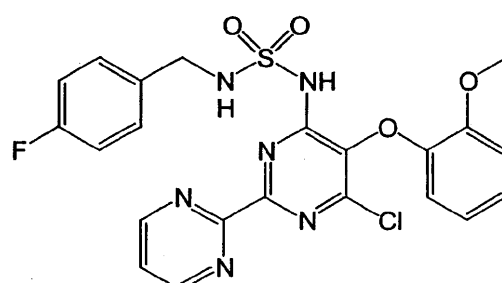


LC-MS: t_R : 4.08; $[M+H]^+$: 479.22

30



LC-MS: t_R : 5.07; $[M+H]^+$: 513.19

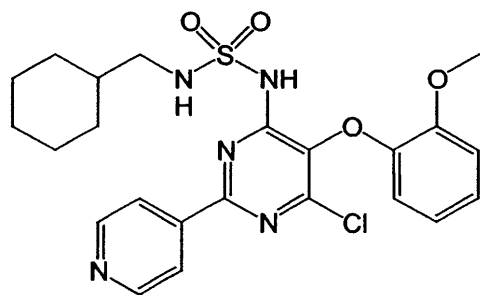


LC-MS: t_R : 4.67; $[M+H]^+$: 517.26

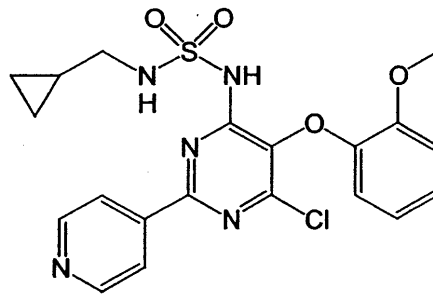
40

参考例 16 (続き) :

【化 47】

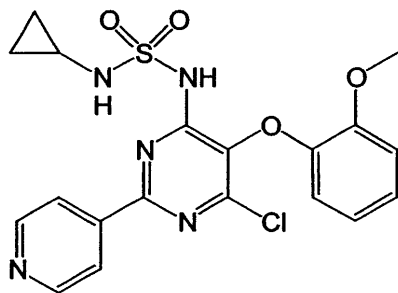


LC-MS: t_R : 5.36; $[M+H]^+$: 505.63

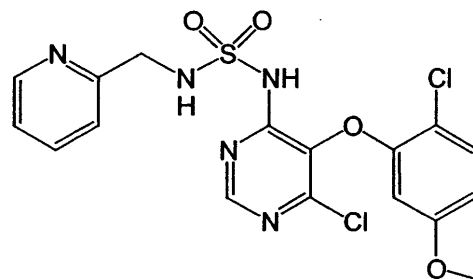


LC-MS: t_R : 4.69; $[M+H]^+$: 462.23

10

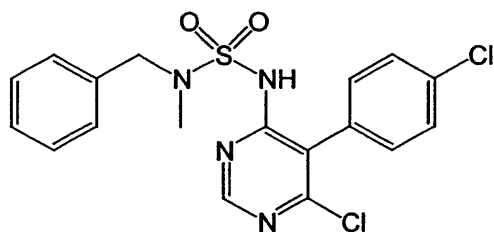


LC-MS: t_R : 4.38; $[M+H]^+$: 448.27

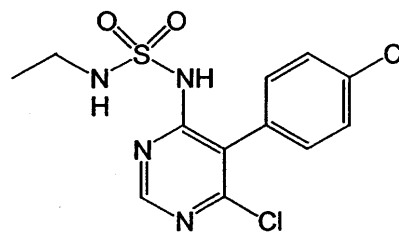


LC-MS: t_R : 4.09; $[M+H]^+$: 456.21

20

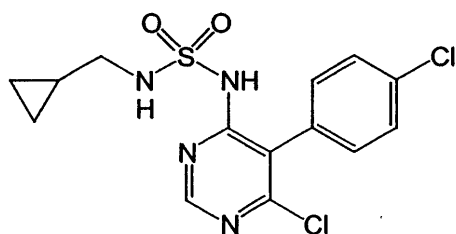


LC-MS: t_R : 5.48; $[M+H]^+$: 424.80

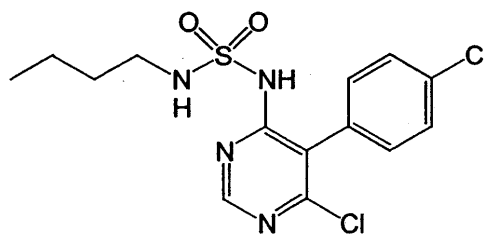


LC-MS: t_R : 4.42; $[M+H]^+$: 347.03

30



LC-MS: t_R : 4.85; $[M+H]^+$: 375.03

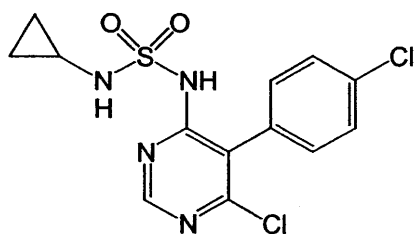
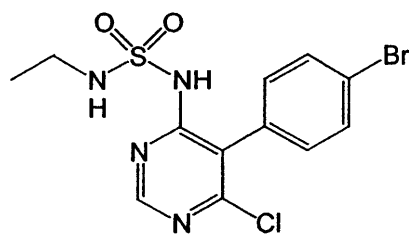


LC-MS: t_R : 4.94; $[M+H]^+$: 376.65

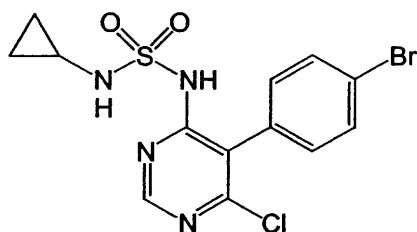
40

参考例 16 (続き) :

【化 48】

LC-MS: t_R : 4.61; $[M+H]^+$: 360.99LC-MS: t_R : 4.41; $[M+H]^+$: 392.95

10

LC-MS: t_R : 4.94; $[M+H]^+$: 404.97

20

【 0 1 1 4 】

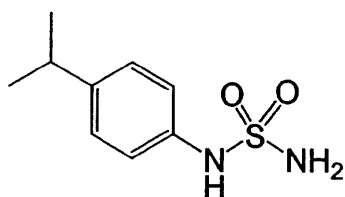
スルファミン酸アミド類の合成

文献[1 1]および[1 2]に記載された方法に従ってスルファモイルクロリド ($\text{NH}_2 - \text{SO}_2 - \text{Cl}$) をつくった。

【 0 1 1 5 】

参考例 1 7 :

【 化 4 9 】



30

【 0 1 1 6 】

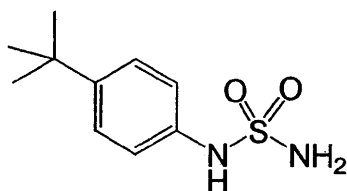
ベンゼン中にスルファモイルクロリドを含む溶液 (7 0 m l 中に 0 . 0 9 モル) に、 0 で漏斗を使って 4 - i - プロピルアニリン (2 5 . 6 m l) を加えた。懸濁液をベンゼン (8 0 m l) で希釈し 2 0 分間攪拌した。NaOH 水溶液 (3 6 m l ; 5 N) を添加し、この懸濁液を十分に振った。EtOAc (5 0 0 m l) を添加し、氷冷条件下で塩酸を加えて pH=6 にした。水を分離し、EtOAc を蒸発させた。褐色の残留物をヘキサンで 2 回振り、その後で水酸化ナトリウム溶液 (5 N) を加えた。この混合液をジエチルエーテルで 3 回抽出した。水層を 0 に冷却し、濃塩酸を加えて pH を 2 に調整した。沈殿した生成物をろ過分離し冷水で洗浄した。高真空下で乾燥させて 4 - イソプロピル - フェニル - スルファミン酸アミド (3 . 4 7 g) を得た。

40

【 0 1 1 7 】

参考例 1 8 :

【 化 5 0 】



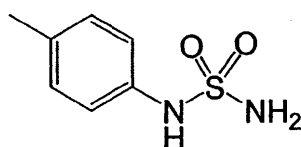
【0118】

参考例 17 に記載した方法により、4-tert.-ブチル-フェニル-スルファミン酸アミドをつくった。

【0119】

参考例 19 :

【化51】



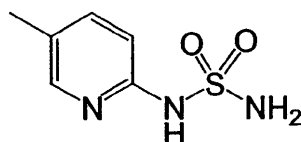
【0120】

参考例 17 に記載した方法に従って、4-メチル-フェニル-スルファミン酸アミドをつくった。

【0121】

参考例 20 :

【化52】



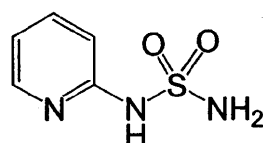
【0122】

THF (30 ml) 中に 2-アミノ-5-メチル-ピリジン (3.24 g) を含む溶液に水酸化ナトリウム (1.2 g ; 鉱油中に 60% 分散) を加えた。この混合液を 30 分間 45 に温めた。10 に冷却後、ジエチルエーテル中にスルファモイルクロリドを含む溶液 (62.5 ml に 0.0445 モル) を 30 分以内に加え、その後室温で 30 分間攪拌し、それから溶媒を蒸発させた。残留物に水酸化ナトリウム溶液 (5 N、15 ml) を加えた。混合液をトルエンで数回抽出した。水層を 0 に冷却し濃塩酸を加えて pH を 7 に調整した。沈殿生成物をろ過分離して 5-メチル-ピリジン-2-スルファミン酸アミド (1.1 g) を得た。

【0123】

参考例 21 :

【化53】



【0124】

参考例 20 に記載した方法により、ピリジン-2-スルファミン酸アミドをつくった。さらに、シクロアルキル-、アリール-またはヘテロアリール-スルファミン酸アミド類 (図 1 に記載される) を参考例 17 (シクロアルキルおよびアリール誘導体に対して) または参考例 21 (ヘテロアリール誘導体に対して) または参考例 22 (シクロアルキル誘導

10

20

30

40

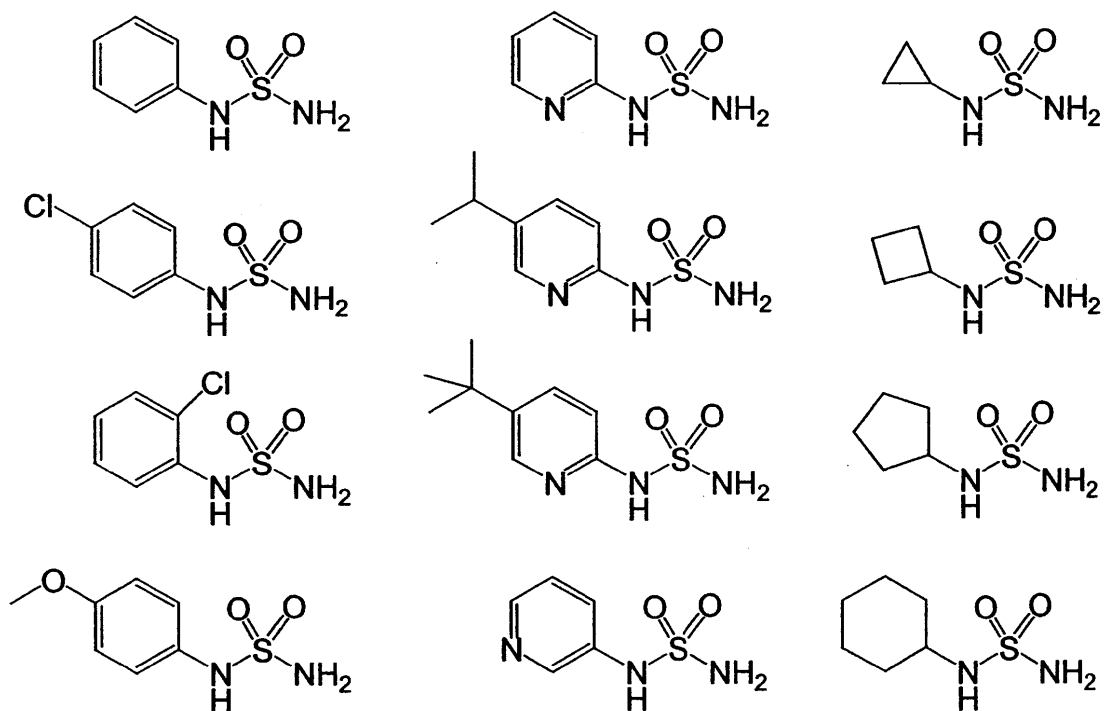
50

体に対して)に記載された方法によりつくった。

【0125】

【化54】

図1:



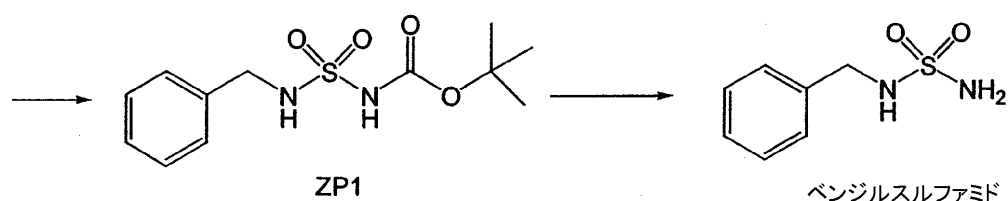
10

20

【0126】

参考例22:[19]

【化55】



30

【0127】

a) イソシアン酸クロロスルホニル(14.14g)をDCM(50ml)に溶かし、0に冷却させた。DCM(50ml)にtert.-ブタノール(9.6ml)を含む溶液を30分以内に加えた。攪拌を室温で30分間さらに続けた。

【0128】

b) 上記a)に記載したようにして調製した溶液を、DCM(200ml)中にベンジルアミン(10.7g)とトリエチルアミン(15.32ml)を含む溶液に、0で1時間以内に添加した。攪拌を室温で10時間続けた。混合物を真空下で濃縮し、EtOAc(500ml)に注入し、水(40mlで2回)、塩水(30ml)で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、再び真空中で濃縮した。粗生成物をEtOAcから結晶化し、HVで乾燥してZP1(13.68g)を得た。このZP1をジオキサン(20ml)に溶かし、ジオキサン中に4MのHClを含む溶液120mlを室温で1時間以内に加えた。攪拌を8時間続け、その後溶媒を蒸発、HVで乾燥してベンジルスルファミド(9.47g)を得た。

40

【0129】

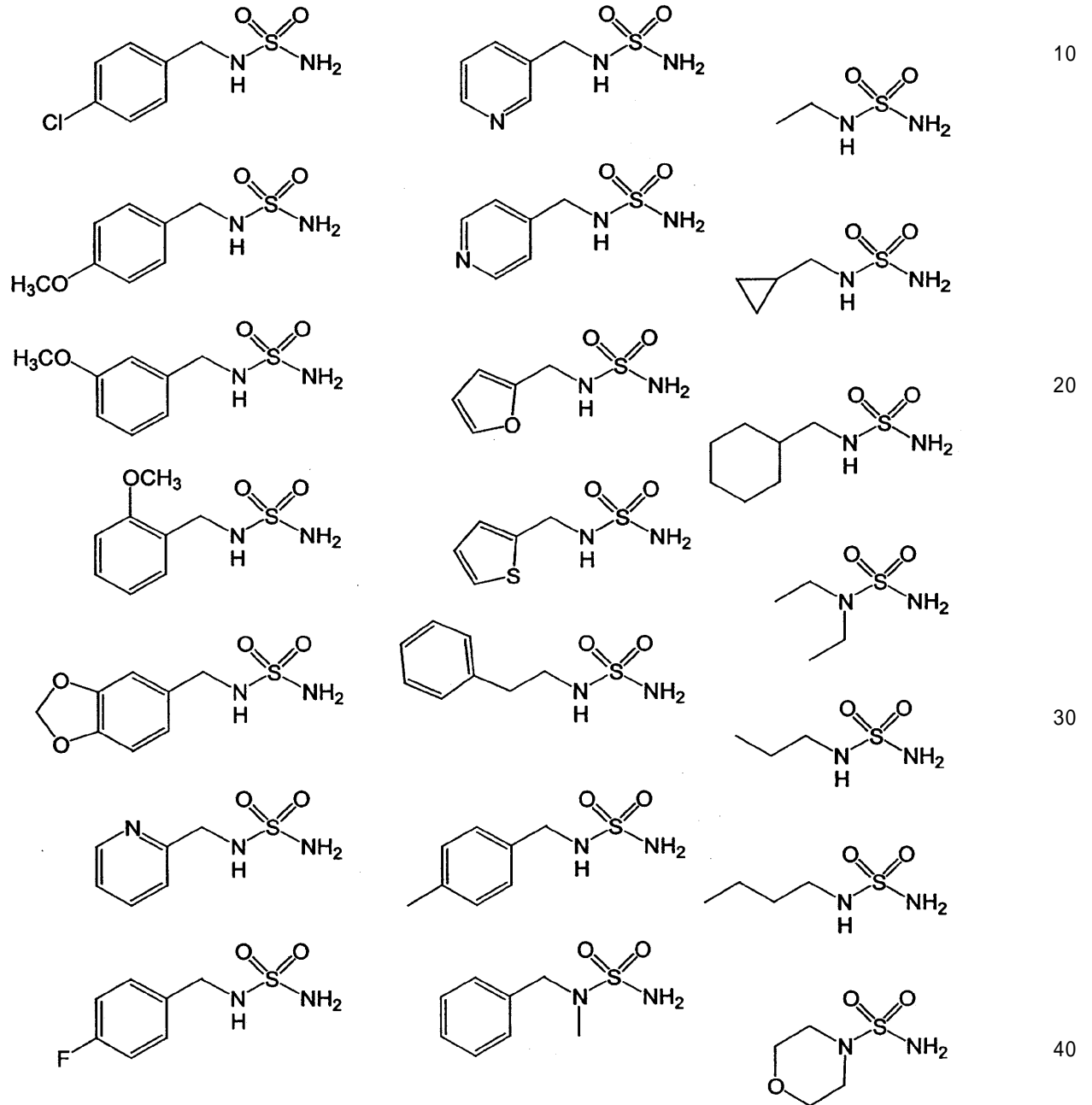
50

さらに、 $\text{-HN-CH}_2\text{-}$ アリール/ $\text{-HN-CH}_2\text{-}$ ヘテロアリール/ $\text{-HN-CH}_2\text{-}$ アルキル/ $\text{-HN-CH}_2\text{-}$ シクロアルキル/ $\text{-HN-CH}_2\text{-}$ ヘテロシクリルおよびその他のスルファミン酸アミド類(図2に記載される)も参考例22に記載された方法で調製することができる。

【0130】

【化56】

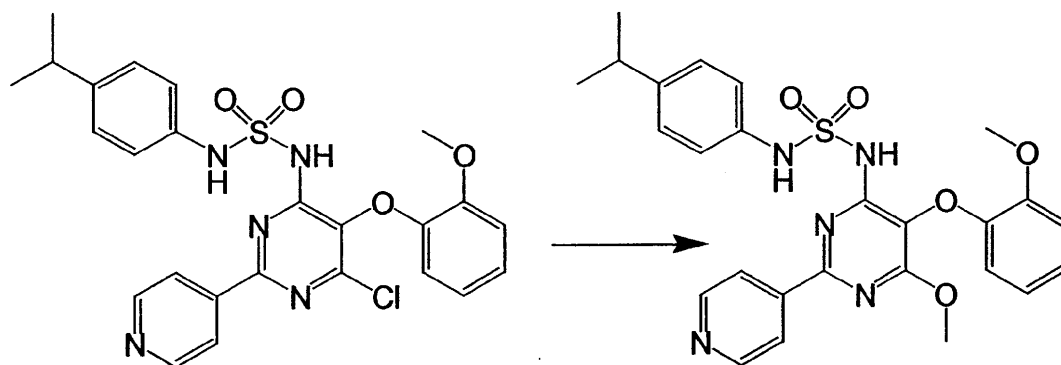
図2:



【0131】

実施例1:

【化57】



10

【0132】

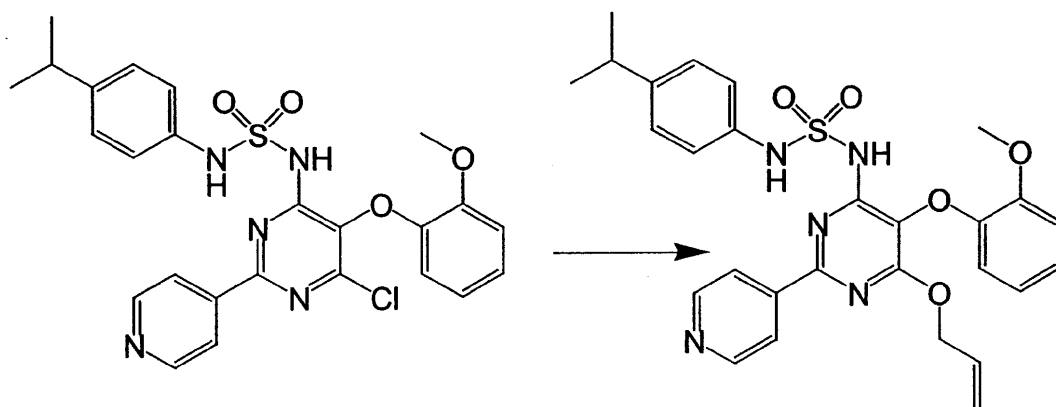
メタノール (1 ml) および THF (2 ml) の混合液に水酸化ナトリウム (100 mg、鉱油中に 60% 分散) を添加し、ついで 4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド (100 mg、参考例 1 e) を添加した。DMF (0.5 ml) を加え、反応混合液を 80 で 20 時間加熱した。溶媒を蒸発させて、水 (14 ml) およびクエン酸の 10% 溶液を pH 3 になるまで加えた。沈殿物をろ過分離し水で洗浄し、4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸-[6-メトキシ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド (100 mg) を得た。t_R=5.08 min、(LC); [M+H]⁺=522.45 (ES⁺)。

20

【0133】

実施例 2 :

【化 58】



30

【0134】

アリルアルコール (1 ml) と THF (2 ml) の混合物に、水酸化ナトリウム (100 mg、鉱油中に 60% 分散) を加え、その後 4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-イル]-アミド (100 mg、参考例 1 e) を加えた。DMF (0.5 ml) を添加し、反応混合液を 80 に 20 時間加熱した。溶媒を蒸発し、水 (14 ml) とクエン酸の 10% 溶液を加え、pH を 3 にした。沈殿物をろ過分離し、水で洗浄して EtOAc/Hex=3:2 のシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸-[6-アリルオキシ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド (10 mg) を得た。t_R=5.36 min、(LC); [M+H]⁺=548.46 (ES⁺)。

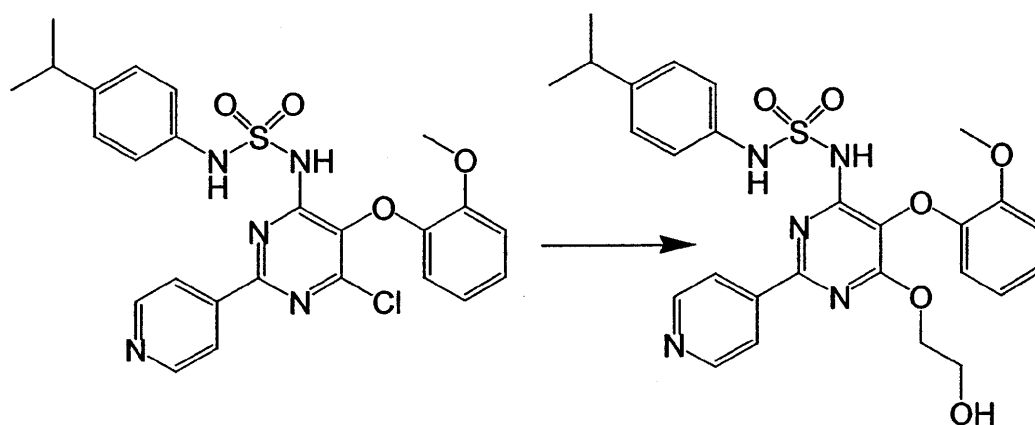
40

【0135】

実施例 3 :

【化 59】

50



10

【0136】

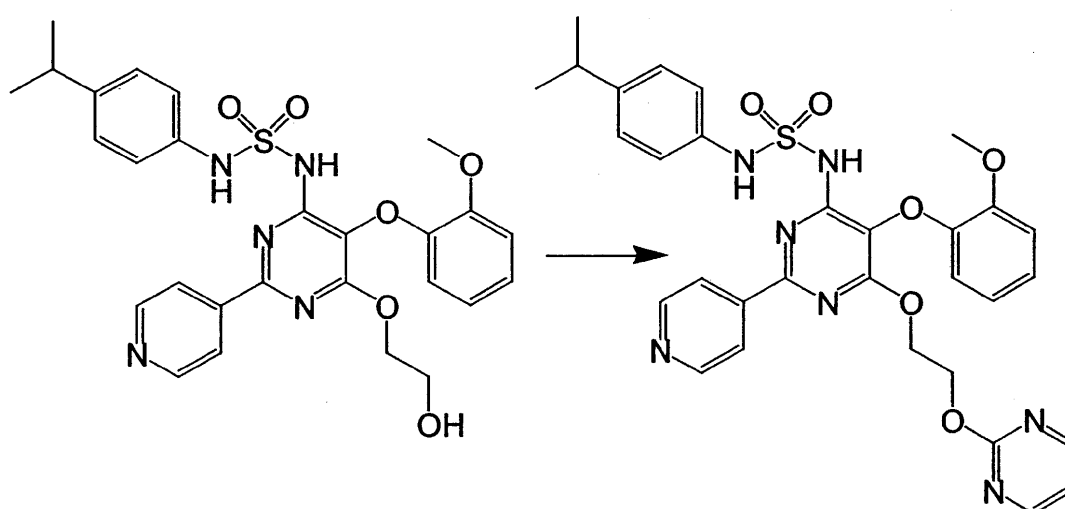
水素化ナトリウム（17 mg、鉱油中に60%分散）をエチレングリコール（1.2 ml）に添加し、その後ジメトキシエタン（0.5 ml）を添加した。攪拌を30分間続け、ついで、4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド（45 mg、参考例1e）を添加し、反応混合液を80℃に48時間加熱した。溶媒を蒸発し、水（10 ml）とクエン酸の10%溶液を加えてpH 3にし、その後、EtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をEtOAcを有するシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸-[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド（38 mg）を与えた。 $t_R = 4.56 \text{ min}$ 、(LC)； $[M+H]^+ = 552.36$ (ES+).

20

【0137】

実施例4：

【化60】



30

40

【0138】

4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸-[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド（60 mg、実施例3）をTHF（8 ml）に溶解し、水素化ナトリウム（14 mg、鉱油中に60%分散）を添加し、攪拌を10分間続けた。2-クロロ-ピリミジン（22 mg）を添加し、この混合液を60℃に90分間加熱した。DMF（0.5 ml）を添加し、溶液を室温で48時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、水（12 ml）とクエン酸10%溶液を加えてpH 3にした。

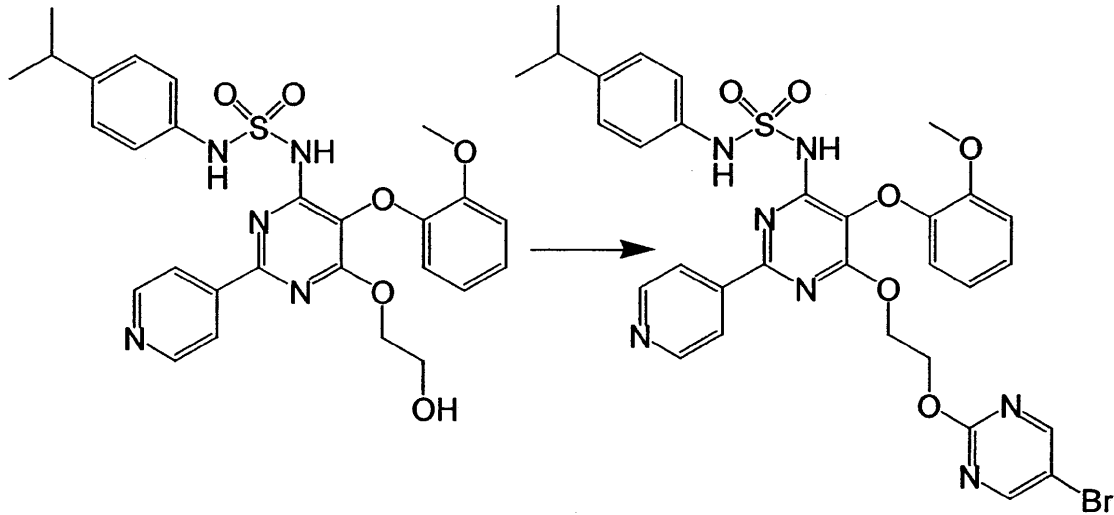
50

沈殿物をろ取し、水で洗浄し、ジエチルエーテルから再結晶化して、4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸-[6-(2-ピリジル-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(50mg)を与えた。 $t_R = 4.80 \text{ min}$ 、(LC); $[M+H]^+ = 630.91$ (ES+).

【0139】

実施例5:

【化61】



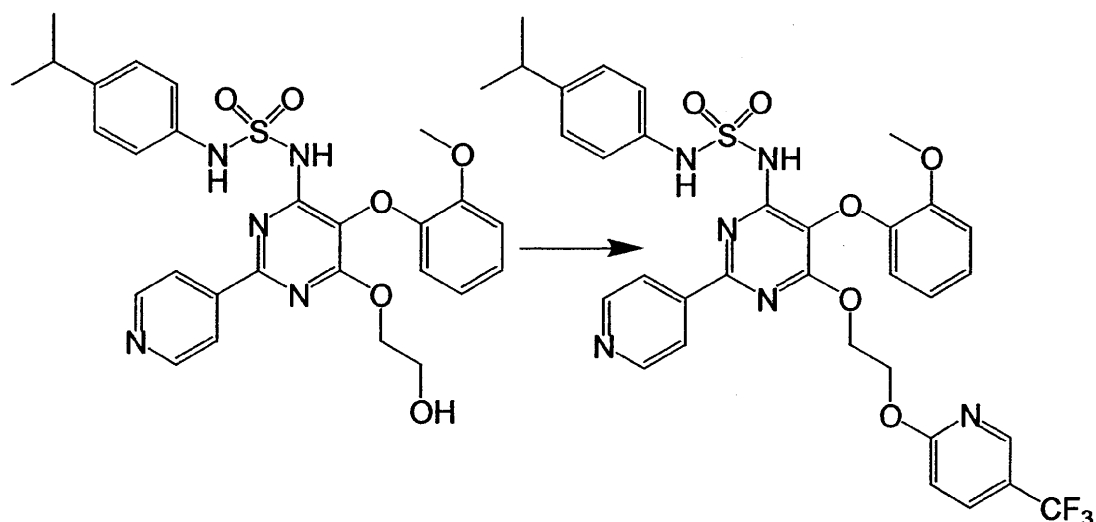
【0140】

4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸-[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(60mg、実施例3)をTHF(8ml)に溶解させた。水素化ナトリウム(14mg、鉱油中に60%分散)を添加し、10分間攪拌を続けた。5-プロモ-2-クロロ-ピリミジン(37mg)を添加し、この混合液を60℃に120分間加熱した。DMF(0.5ml)を添加し、この混合液を室温で48時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、水(12ml)とクエン酸10%溶液を加えてpH3にした。沈殿物をろ取し、水で洗浄し、EtOAc/Hex=1:1をもつシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、4-*i*-プロピル-フェニル-スルファミン酸-[6-[2-(5-プロモ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(55.4mg)を与えた。 $t_R = 5.30 \text{ min}$ 、(LC); $[M+H]^+ = 710.35$ (ES+).

【0141】

実施例6:

【化62】



10

【0142】

4-*i*-プロピル-フェニルスルファミン酸-[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(50mg、実施例3)をTHF(8ml)に溶解させた。水素化ナトリウム(12mg、鉱油中に60%分散)を添加し、10分間撹拌を続けた。5-トリフルオロメチル-2-クロロ-ピリジン(28mg)を添加し、この混合液を60℃に180分間加熱した。溶媒を蒸発させ、水(12ml)とクエン酸10%溶液を加えてpH3にした。沈殿物をろ取し、水で洗浄し、ジエチルエーテルで再結晶化し、4-*i*-プロピル-フェニル-スルファミン酸-[6-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(*o*-メトキシ-フェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(41mg)を与えた。 $t_R=5.81\text{ min}$ 、(LC); $[M+H]^+=697.17\text{ (ES+)}$ 。

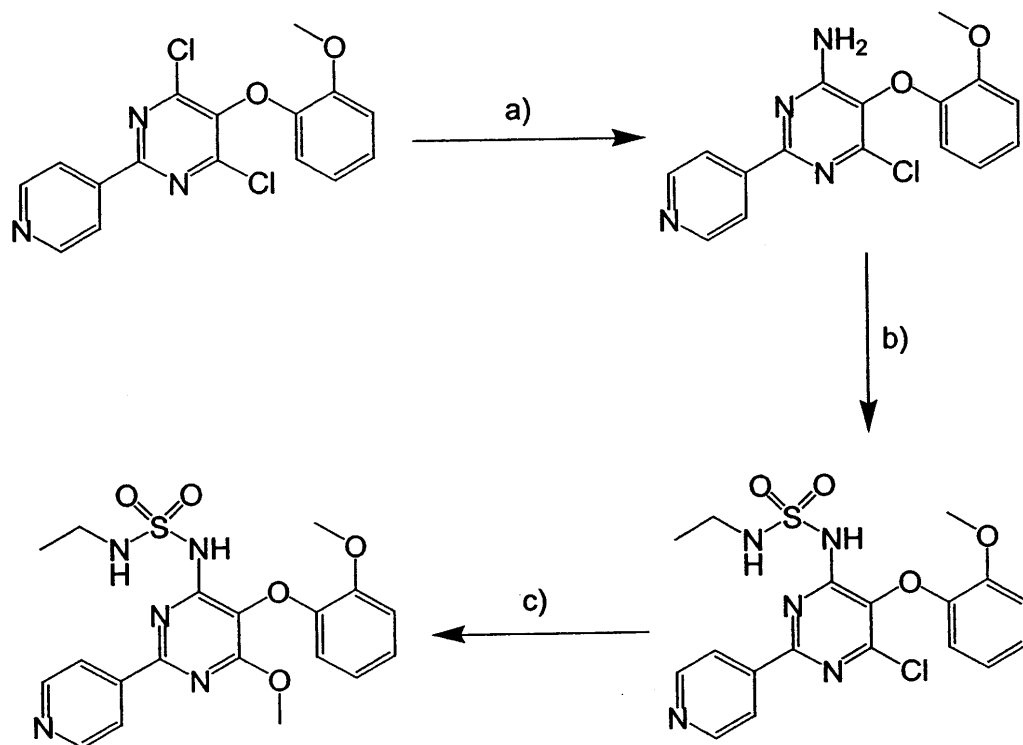
20

【0143】

実施例7：

【化63】

30



40

50

【0144】

a) 4, 6-ジクロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン(2.9 g、参考例1d)をジオキサン(30 ml)に懸濁させ、アンモニア(ガス状)を溶液が飽和になるまで導入した。攪拌を7日間続け、その間、アンモニア(ガス状)による反応混合液の飽和を16乃至20時間毎に繰り返した。溶媒を蒸発させ、水を残留物に加え、沈殿物をろ取した。HV/50で乾燥後、4-アミノ-6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン(2.7 g)を得た。

【0145】

b) 4-アミノ-6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン(100 mg)をTHF(5 ml)とDCM(5 ml)に溶解させた。DBU(46 ml)とDMAP(37 mg)を加え、その後、エチル-スルファモイルクロライド(エチルアミン塩酸塩と塩化スルフリルからつくられる)を添加した。この混合液を室温で12時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。水とクエン酸の10%溶液を加え、その後EtOAcおよびDCMで抽出した。有機層を一緒にして硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。EtOAc/メタノール/アンモニア=4:1:0.5をもつシリカゲルによるクロマトグラフィーで残留物を精製後にエチルスルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(10 mg)を得た。 $t_R=4.31 \text{ min}$ 、(LC); $[M+H]^+=436.14$ (ES+).

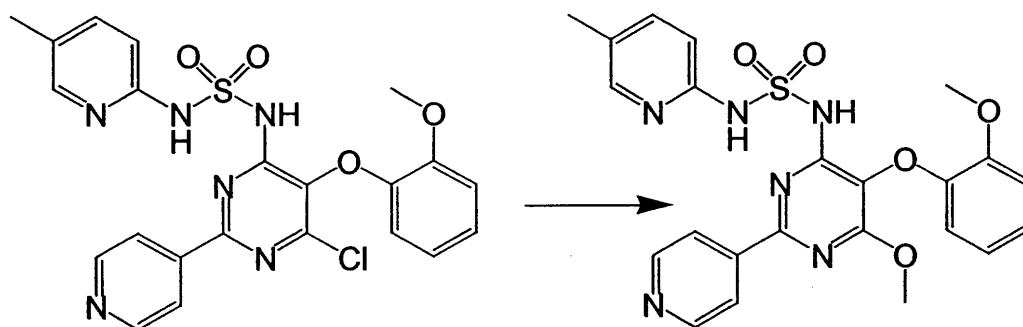
【0146】

c) エチルスルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(14 mg)をメタノール(1 ml)に懸濁させ、その後でカリウム *tert*-ブチレート(8.5 mg)を含むメタノール(1 ml)溶液を添加した。この混合液を85に18時間加熱した。溶剤を蒸発させ、水と10%のクエン酸水溶液を添加した。沈殿物をろ取し、水で洗浄した。HVで乾燥後、エチルスルファミン酸-[6-メトキシ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(10 mg)を得た。 $t_R=4.25 \text{ min}$ 、(LC); $[M+H]^+=432.32$ (ES+).

【0147】

実施例8:

【化64】



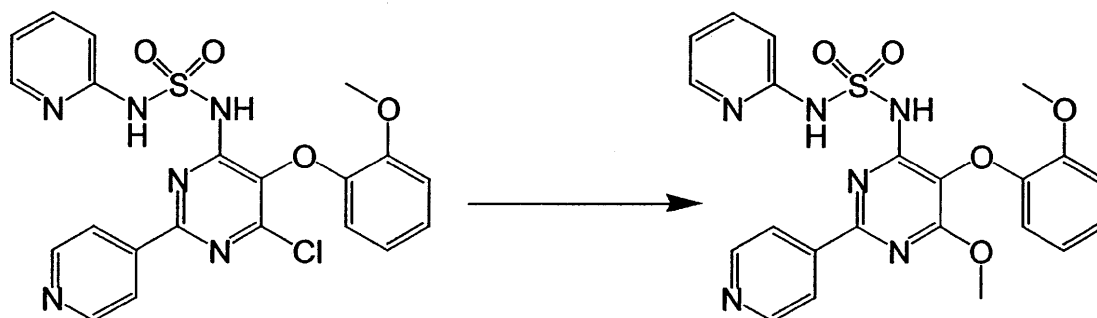
【0148】

水素化ナトリウム(100 mg、鉱油中に60%分散)をメタノール(1.2 ml)に溶解させた。5-メチル-ピリジン-2-スルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニル]-アミド(50 mg、参考例11)、DMF(0.5 ml)およびTHF(1 ml)を添加し、この溶液を80で30時間攪拌をした。溶剤を蒸発させ残留物をヘキサン(3x)で洗浄し、ヘキサンをデカントした。クエン酸の10%溶液を添加し、沈殿物質をろ取し、水で洗った。HVで乾燥後、5-メチル-ピリジン-2-スルファミン酸-[6-メトキシ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニル]-アミド(37 mg)を得た。 $t_R=3.73 \text{ min}$ 、(LC); $[M+H]^+=495.38$ (ES+).

【 0 1 4 9 】

実施例 9 :

【 化 6 5 】



10

【 0 1 5 0 】

ピリジン-2-スルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニル]-アミド(15 mg、参考例12)をTHF(1 ml)に懸濁させ、DMF(0.2 ml)とナトリウムメチラート(40 mg)を加えた。この混合液を80

で90時間撹拌し、その後溶剤を蒸発させた。10%クエン酸溶液を残留物に加えた。沈殿物をろ取り、水で洗浄した。HVで乾燥させた後、ピリジン-2-スルファミン酸-[6

-メトキシ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニル]-アミド(7

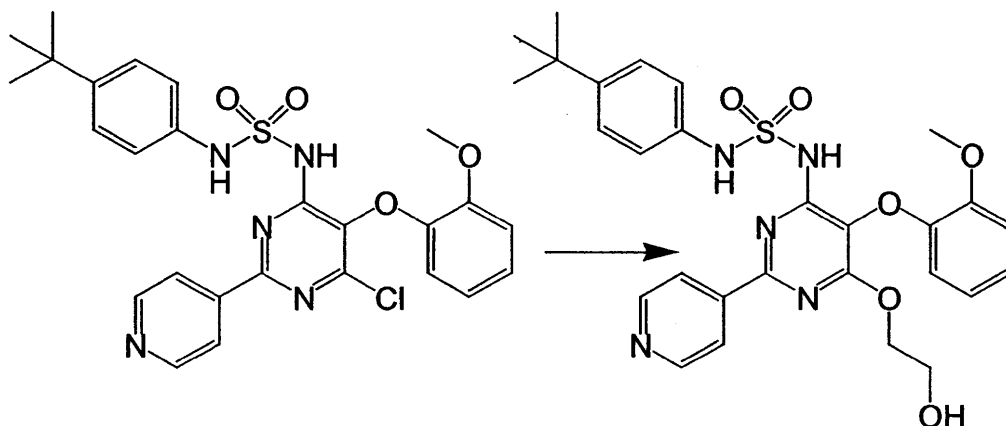
mg)を得た。 $t_R = 3.55 \text{ min}$ 、(LC); $[M+H]^+ = 479.41$ (ES+).

20

【 0 1 5 1 】

実施例 10 :

【 化 6 6 】



30

【 0 1 5 2 】

水素化ナトリウム(28 mg、鉱油に60%分散)をエチレングリコール(1.2 ml)と1,2-ジメトキシエタン(1 ml)に溶解させた。4-*t*-ブチル-フェニルスルファミン酸-[6-クロロ-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニル]-アミド(75 mg、参考例10)を添加し、80

で90時間撹拌を続けた。混合液を蒸発させ、10%クエン酸溶液を加えた。沈殿物をろ取り、水で洗浄した。EtOAcのシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製して4-*t*-ブチル-フェニルスルファミン酸-[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(*o*-メトキシフェノキシ)-2-(4-ピリジル)-4-ピリミジニル]-アミド(40 mg)を分離することができた。 $t_R = 4.81 \text{ min}$ 、(LC); $[M+H]^+ = 566.35$ (ES-).

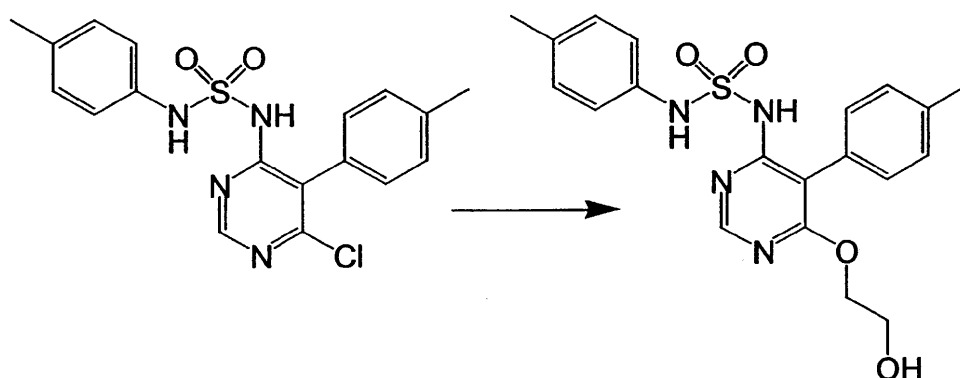
40

【 0 1 5 3 】

実施例 11 :

50

【化 6 7】



10

【 0 1 5 4】

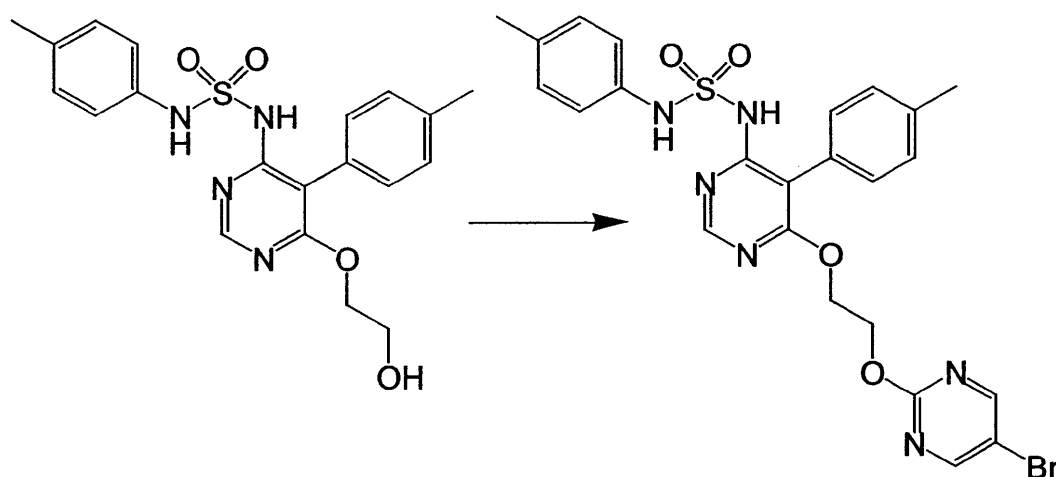
1, 2-ジメトキシエタン(15 ml)とエチレングリコール(40 ml)の混合液に小分けしたナトリウム(298 mg)を加えた。ナトリウムが完全に溶解するまで混合液を撹拌した。ついで、DMF(15 ml)、その後4-メチル-フェニル-スルファミン酸-[6-クロロ-5-(p-トリル)-4-ピリミジニル]-アミド(1.0 g、参考例14)を添加した。撹拌を100で4日間続けた。混合液を蒸発させ、水(150 ml)を残留物に加え、その後酢酸を添加した。沈殿物をろ取し、水で洗浄し乾燥させた。粗生成物をEtOAc/メタノール/アンモニア水(25%) = 4/1/0.5のシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製して、4-メチル-フェニル-スルファミン酸-[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(p-トリル)-4-ピリミジニル]-アミド(500 mg)を与えた。 $t_R = 4.38$ 、(LC); $[M + H]^+ = 415.19$ (ES+).

20

【 0 1 5 5】

実施例12:

【化 6 8】



30

40

【 0 1 5 6】

THF(8 ml)に溶かした4-メチル-フェニルスルファミン酸-[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(p-トリル)-4-ピリミジニル]-アミド(47 mg、実施例11)に、水素化ナトリウム(14.6 mg、鉱油中に60%分散)を加え、撹拌を15分間続け、その後、5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン(39 mg)を添加した。撹拌を50で2時間、さらに室温で80時間続けた。混合液を蒸発させ、10%クエン酸溶液を加えた。沈殿物をろ取し、水で洗浄し、EtOAc/Hex = 1/1のシリカゲルによるクロマトグラフィー

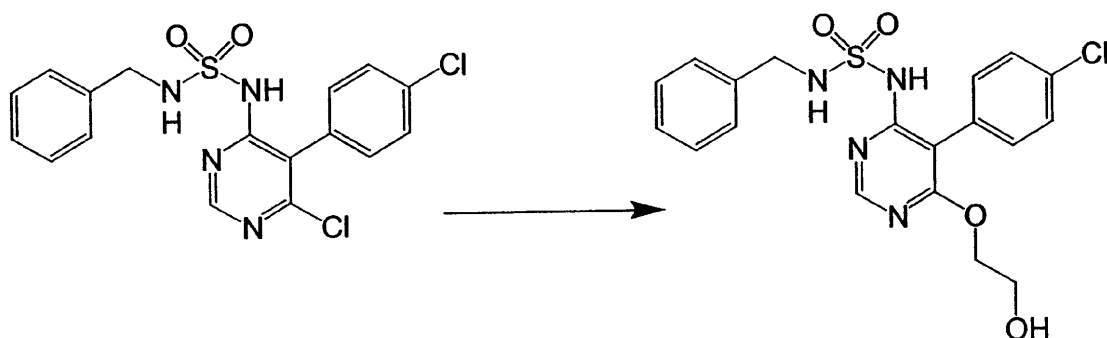
50

で精製して、4-メチル-フェニルスルファミン酸-[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(p-トリル)-4-ピリミジニル]-アミド(34 mg)を与えた。
 $t_R = 5.34 \text{ min}$ 、(LC); $[M + H]^+ = 573.02$ (ES+).

【0157】

実施例13:

【化69】



10

【0158】

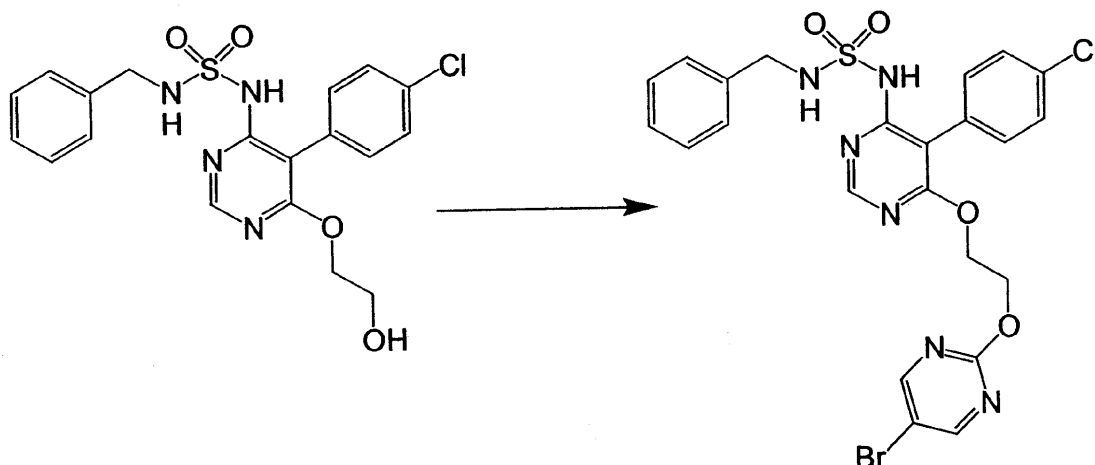
カリウム tert.-ブトキシド(3.5 g)をエチレングリコール(35 ml)に溶解させ、ベンジルスルファミン酸-[6-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-4-ピリミジニル]-アミド(1.8 g、参考例15)を加え、この混合液を102 に11時間加熱した。この混合液を氷/水に注ぎ、固体クエン酸でpH=4の酸性にした。沈殿生成物をろ取し、水で洗浄し、HVで乾燥して、ベンジルスルファミン酸-[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(4-クロロフェニル)-4-ピリミジニル]-アミド(1.77 g)を与えた。 $t_R = 4.36$ (LC); $[M + H]^+ = 435.09$ (ES+).

20

【0159】

実施例14:

【化70】



30

40

【0160】

ベンジルスルファミン酸-[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(4-クロロフェニル)-4-ピリミジニル]-アミド(375 mg、実施例13)をTHF(30 ml)に溶解させ、その後、水素化ナトリウム(鉱油中に60%分散)(140 mg)を添加した。この混合液を30分間攪拌しその後5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン(320 mg)を添加した。60で8時間攪拌を続けた。反応混合液を氷/水に注ぎ、固体クエン酸で酸性にした。沈殿物をろ過分離し、ヘキサン/EtOAc = 2/1のシリカゲルを用いたクロマトグラフィー

50

で精製して、ベンジルスルファミン酸-[6-[2-(5-ブロモ-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(4-クロロフェニル)-4-ピリジニル]-アミド(198 mg)を与えた。

$t_R = 5.32$ (LC); $[M + H]^+ = 592.68$ (ES+).

【0161】

実施例 15 - 202

実施例 1 - 14 に記載された方法に従って、対応出発物質を処理し表 3 - 36 に記載した化合物を得た。

【表 9】

表3:

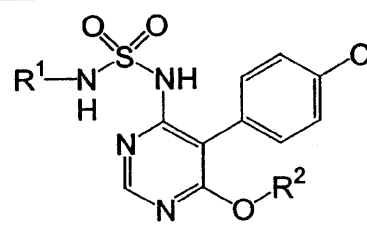
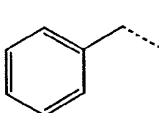
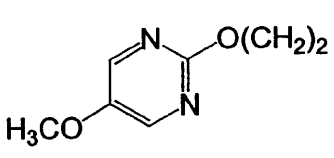
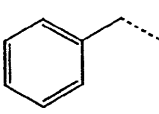
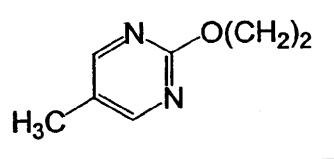
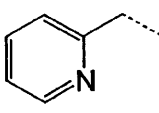
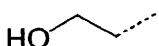
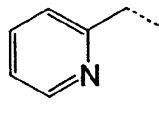
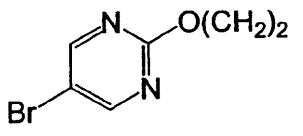
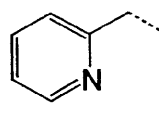
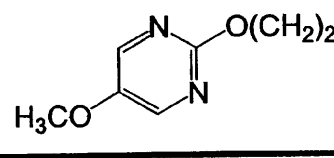
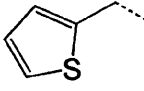
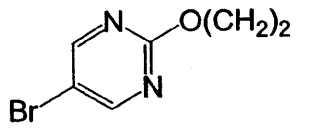
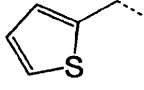
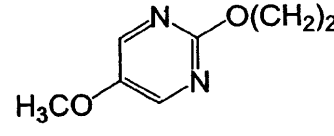
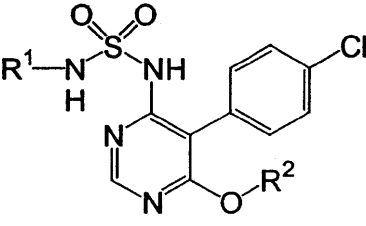
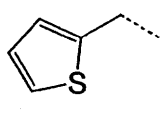
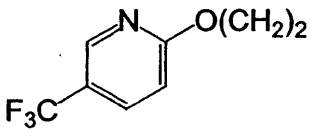
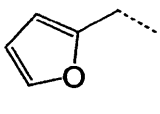
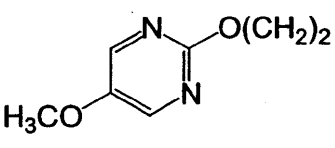
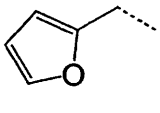
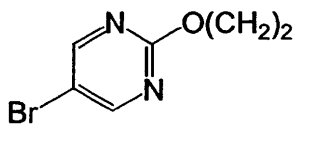
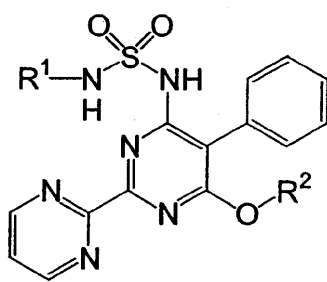
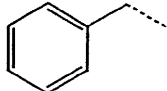
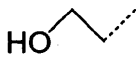
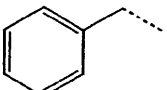
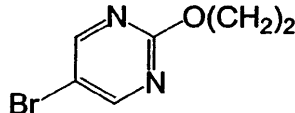
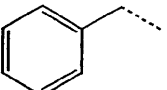
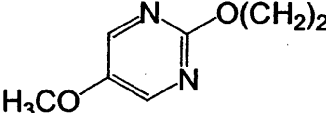
			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
15			t _R = 5.00 [M+H] ⁺ : 543.18
16			t _R = 4.95 [M+H] ⁺ : 527.28
17			t _R = 3.28 [M+H] ⁺ : 435.65
18			t _R = 4.46 [M+H] ⁺ : 594.25
19			t _R = 4.03 [M+H] ⁺ : 544.10
20			t _R = 5.21 [M+H] ⁺ : 599.20
21			t _R = 4.84 [M+H] ⁺ : 548.97

表4:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
22			t _R = 5.67 [M+H] ⁺ : 585.75
23			t _R = 4.67 [M+H] ⁺ : 532.77
24			t _R = 5.07 [M+H] ⁺ : 582.71

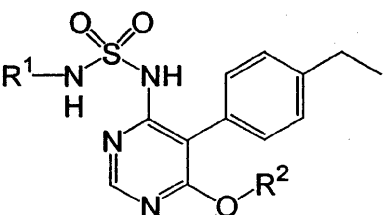
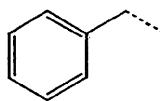
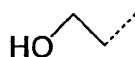
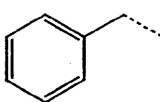
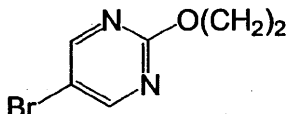
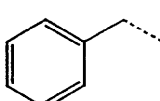
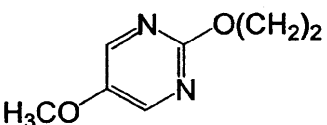
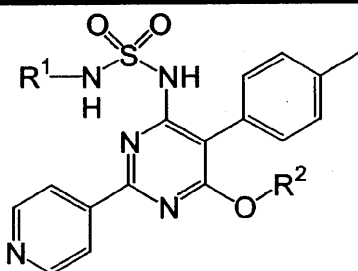
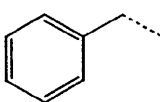
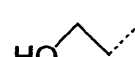
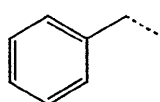
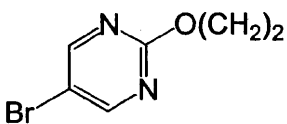
【表 1 1】

表5:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
25			t _R = 4.07 [M+H] ⁺ : 479.11
26			t _R = 4.88 [M+H] ⁺ : 637.54
27			t _R = 4.51 [M-H] ⁺ : 584.93

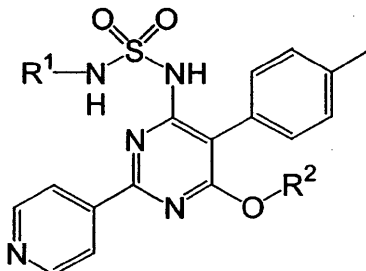
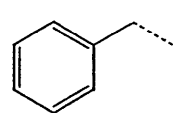
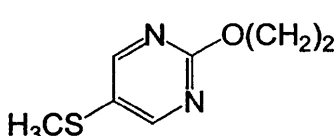
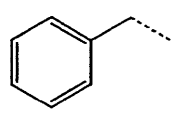
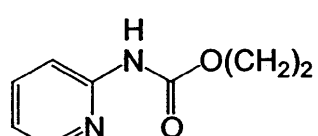
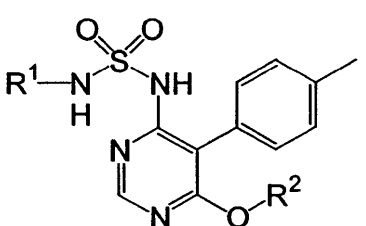
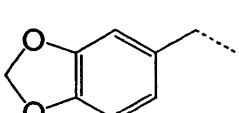
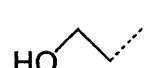
【表 1 2】

表6:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
28			t _R = 4.52 [M+H] ⁺ : 429.14
29			t _R = 5.48 [M+H] ⁺ : 585.38
30			t _R = 5.12 [M+H] ⁺ : 537.22
			
31			t _R = 3.99 [M+H] ⁺ : 492.23
32			t _R = 5.04 [M+H] ⁺ : 650.50

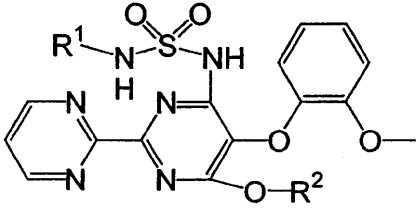
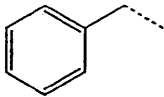
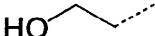
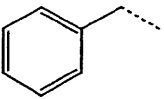
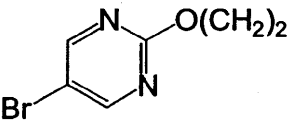
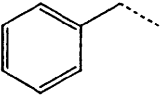
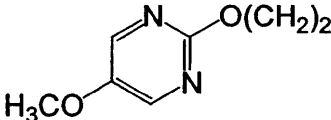
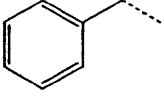
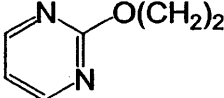
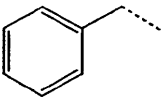
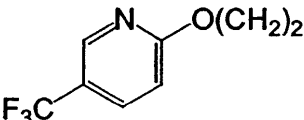
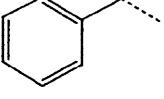
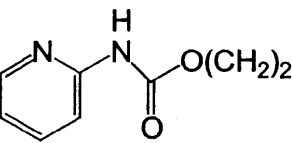
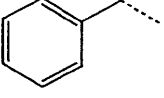
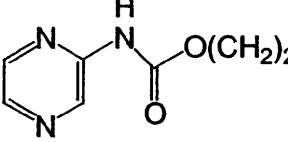
【表 1 3】

表7:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
33			t _R = 5.00 [M+H] ⁺ : 616.18
34			t _R = 4.47 [M+H] ⁺ : 612.41
			
35			t _R = 4.27 [M+H] ⁺ : 459.15

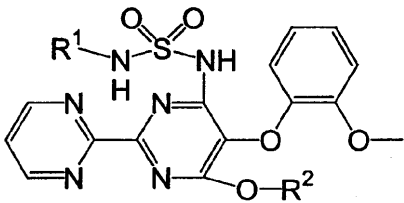
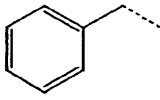
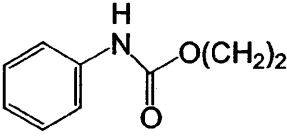
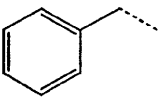
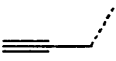
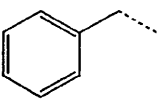
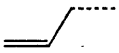
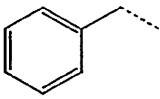
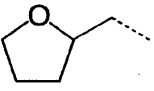
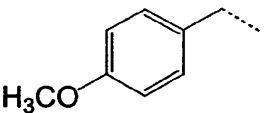
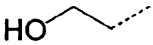
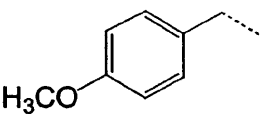
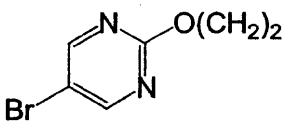
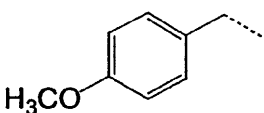
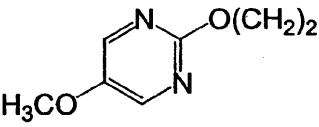
【表 1 4】

表8:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
36			t _R = 4.13 [M+H] ⁺ : 525.17
37			t _R = 4.87 [M+H] ⁺ : 682.50
38			t _R = 4.55 [M+H] ⁺ : 631.05
39			t _R = 4.38 [M+H] ⁺ : 603.45
40			t _R = 5.31 [M+H] ⁺ : 670.27
41			t _R = 4.36 [M+H] ⁺ : 645.11
42			t _R = 4.29 [M+H] ⁺ : 646.12

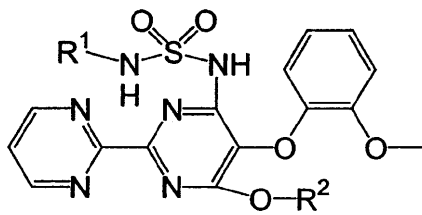
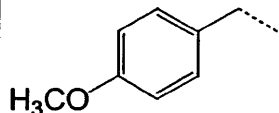
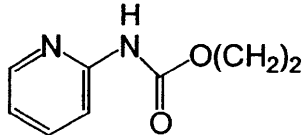
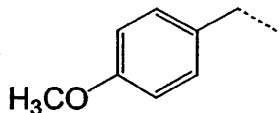
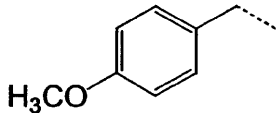
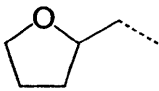
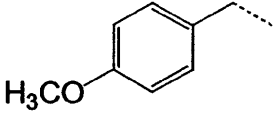
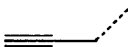
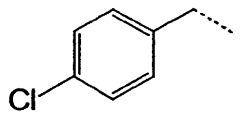
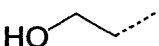
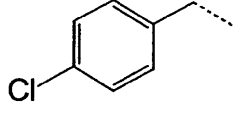
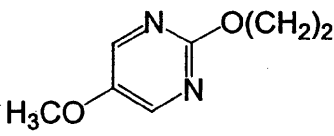
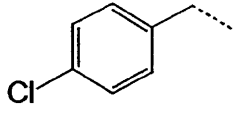
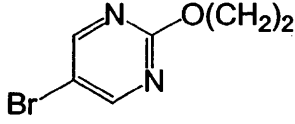
【表 15】

表9:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
43			t _R = 4.89 [M+H] ⁺ : 644.24
44			t _R = 4.60 [M+H] ⁺ : 519.18
45			t _R = 4.74 [M+H] ⁺ : 521.21
46			t _R = 4.71 [M+H] ⁺ : 565.66
47			t _R = 4.10 [M+H] ⁺ : 555.59
48			t _R = 4.82 [M+H] ⁺ : 713.18
49			t _R = 4.52 [M+H] ⁺ : 663.54

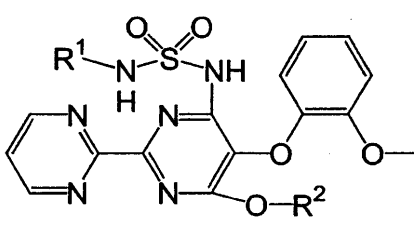
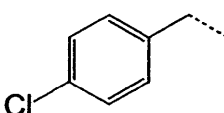
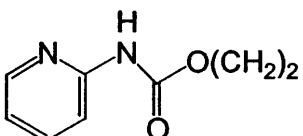
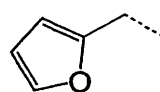
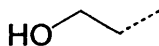
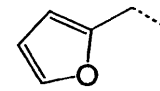
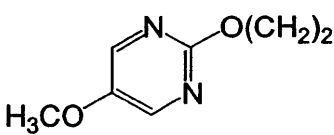
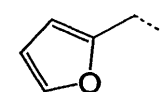
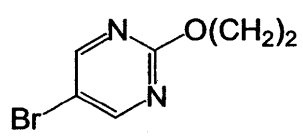
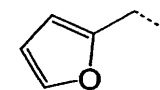
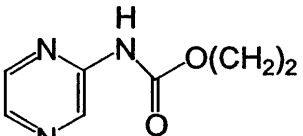

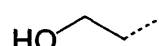

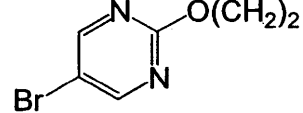
【表16】

表10:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
50			t _R = 4.32 [M+H] ⁺ : 675.34
51		H ₃ C	t _R = 4.51 [M+H] ⁺ : 524.91
52			t _R = 4.67 [M+H] ⁺ : 595.20
53			t _R = 4.65 [M+H] ⁺ : 549.33
54			t _R = 4.35 [M+H] ⁺ : 559.30
55			t _R = 4.79 [M+H] ⁺ : 667.34
56			t _R = 5.11 [M+H] ⁺ : 717.09

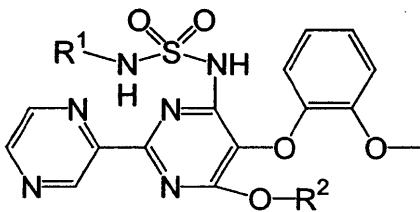
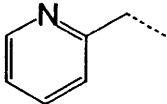
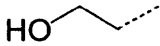
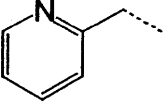
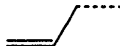
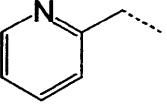
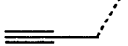
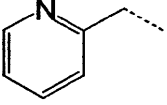

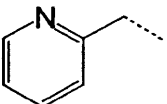
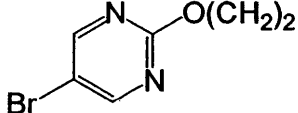
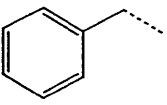
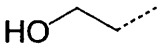
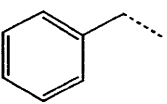

【表 17】

表11:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
57			$t_R = 4.71$ $[M-H]^+$: 678.68
58			$t_R = 3.93$ $[M+H]^+$: 515.38
59			$t_R = 4.46$ $[M+H]^+$: 623.48
60			$t_R = 4.75$ $[M+H]^+$: 673.39
61			$t_R = 4.15$ $[M+H]^+$: 636.34
183			$t_R = 3.72$ $[M+H]^+$: 462.98
184			$t_R = 4.54$ $[M+H]^+$: 619.06

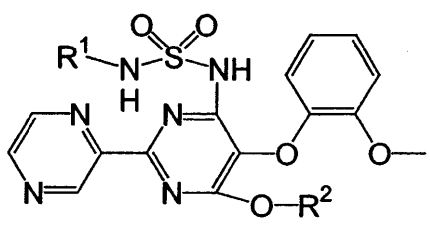
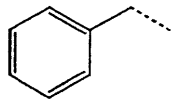
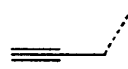
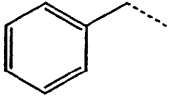
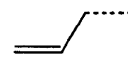
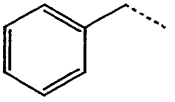
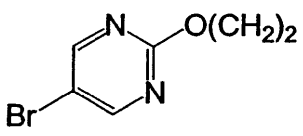
【表 18】

表12:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
62			$t_R = 3.38$ $[M+H]^+$: 526.04
63			$t_R = 4.29$ $[M+H]^+$: 521.79
64			$t_R = 4.10$ $[M+H]^+$: 520.10
65			$t_R = 3.87$ $[M+H]^+$: 496.09
66			$t_R = 4.40$ $[M+H]^+$: 683.15
67			$t_R = 4.30$ $[M+H]^+$: 525.25
68			$t_R = 4.84$ $[M-H]^+$: 493.13

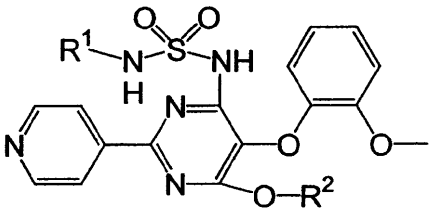
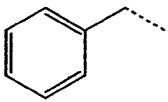
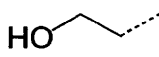
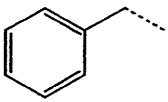
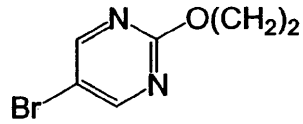
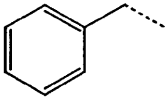
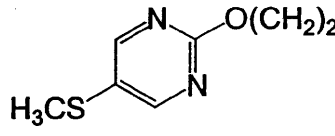
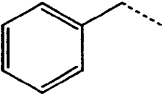
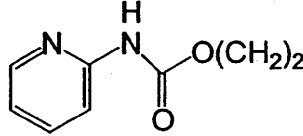
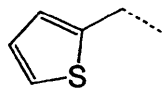
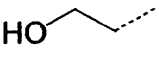
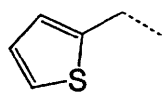
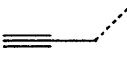
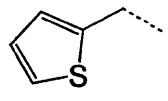
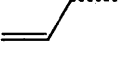
【表19】

表13:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
69			t _R = 4.95 [M-H] ⁺ : 517.58
70			t _R = 5.13 [M+H] ⁺ : 521.30
71			t _R = 5.22 [M+H] ⁺ : 683.42

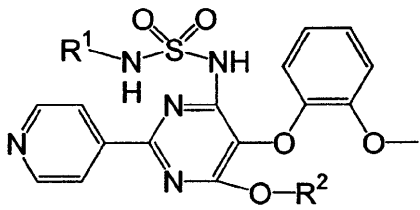
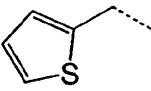
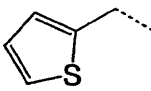
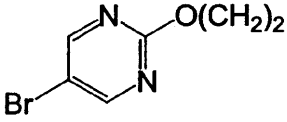
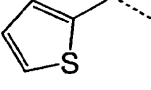
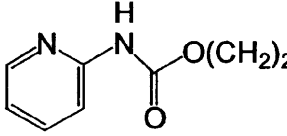
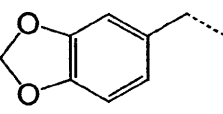
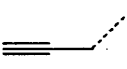
【表 20】

表14:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
72			$t_R = 3.79$ $[M+H]^+$: 524.28
73			$t_R = 4.76$ $[M+H]^+$: 681.59
74			$t_R = 4.70$ $[M+H]^+$: 648.25
75			$t_R = 4.30$ $[M+H]^+$: 645.65
76			$t_R = 3.73$ $[M+H]^+$: 530.25
77			$t_R = 4.38$ $[M+H]^+$: 524.23
78			$t_R = 4.59$ $[M+H]^+$: 526.10

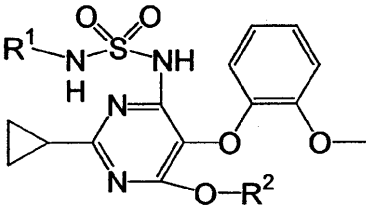
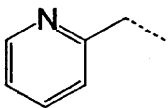
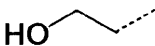
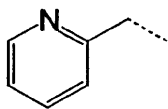
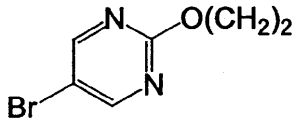
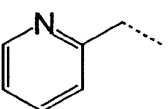
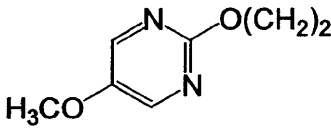
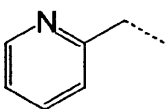
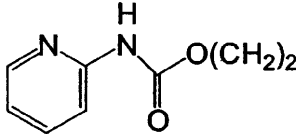
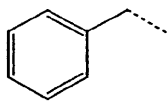
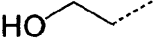
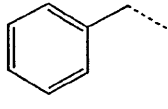
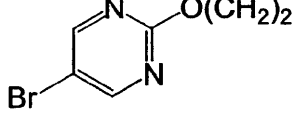
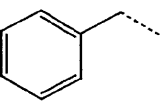
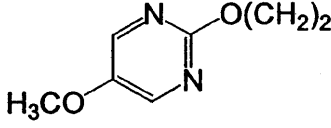
【表 2 1】

表15:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
79		H ₃ C	t _R = 4.36 [M+H] ⁺ : 500.14
80			t _R = 4.82 [M+H] ⁺ : 688.54
81			t _R = 4.25 [M+H] ⁺ : 650.09
82			t _R = 4.43 [M+H] ⁺ : 562.16

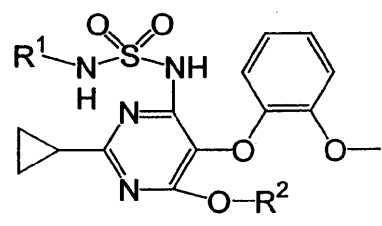
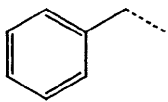
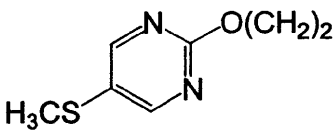
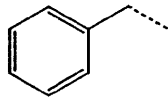
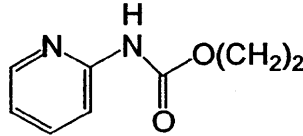
【表 2 2】

表16:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
83			t _R = 3.38 [M+H] ⁺ : 488.30
84			t _R = 4.46 [M+H] ⁺ : 646.17
85			t _R = 4.15 [M+H] ⁺ : 596.31
86			t _R = 3.96 [M+H] ⁺ : 608.69
87			t _R = 4.77 [M+H] ⁺ : 488.18
88			t _R = 5.89 [M+H] ⁺ : 644.83
89			t _R = 5.56 [M+H] ⁺ : 595.20

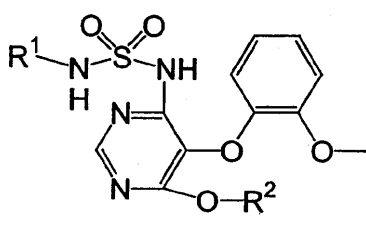
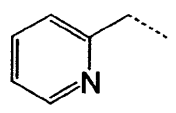
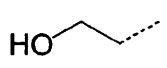
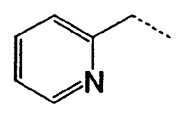
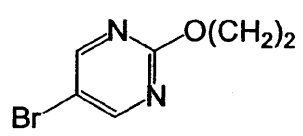
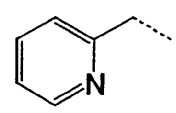
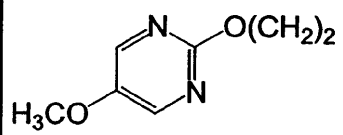
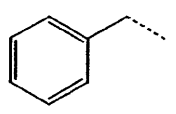
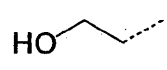
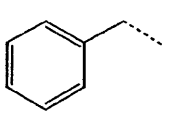
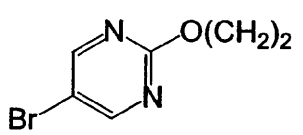
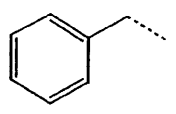
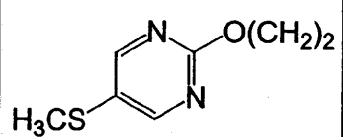
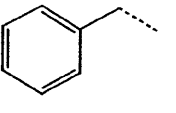
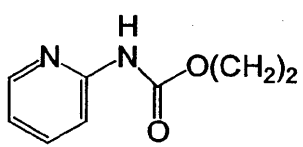
【表 2 3】

表17:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
90			t _R = 5.82 [M+H] ⁺ : 611.19
91			t _R = 5.31 [M+H] ⁺ : 607.32

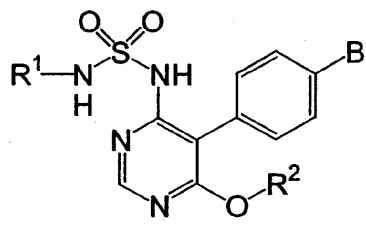
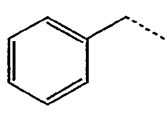
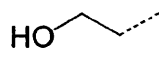
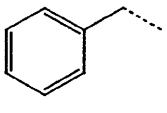
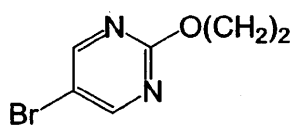
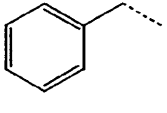
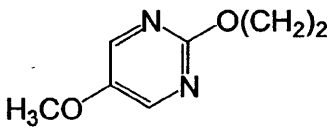
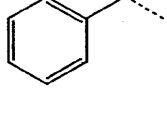
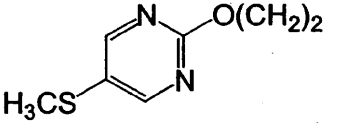

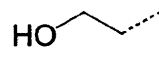

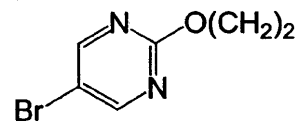

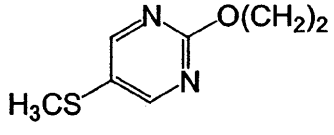
【表 2 4】

表18:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
92			t _R = 2.54 [M+H] ⁺ : 448.08
93			t _R = 4.20 [M+H] ⁺ : 605.54
94			t _R = 3.82 [M+H] ⁺ : 556.15
95			t _R = 4.14 [M+H] ⁺ : 447.26
96			t _R = 5.10 [M+H] ⁺ : 604.67
97			t _R = 5.01 [M+H] ⁺ : 571.18
98			t _R = 4.53 [M+H] ⁺ : 567.23

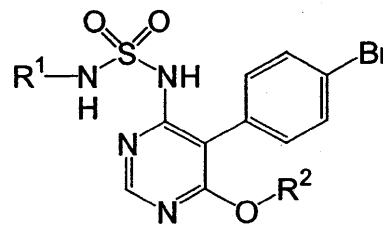
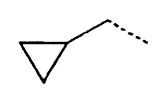
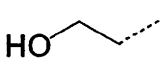
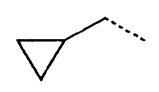
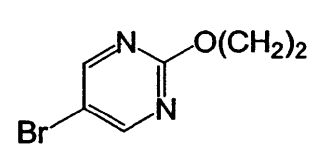
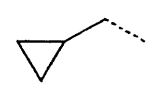
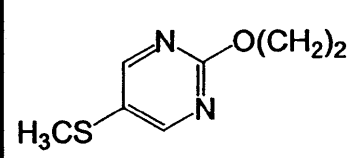
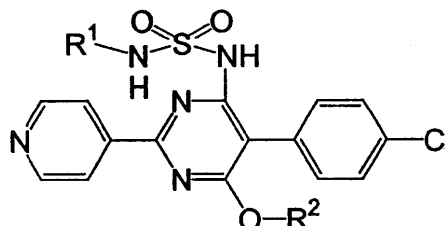
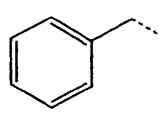
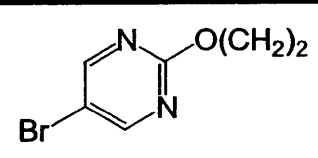
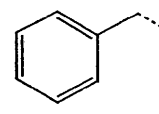
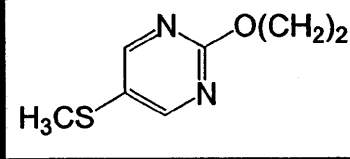
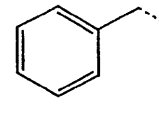
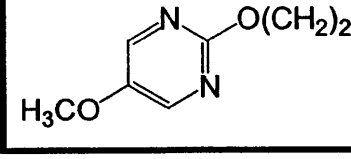
【表 2 5】

表19:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
99			t _R = 4.46 [M+H] ⁺ : 481.20
100			t _R = 5.55 [M+H] ⁺ : 637.07
101			t _R = 5.14 [M+H] ⁺ : 589.15
102			t _R = 5.55 [M+H] ⁺ : 603.27
103			t _R = 3.88 [M+H] ⁺ : 419.01
104			t _R = 4.93 [M+H] ⁺ : 575.13
105			t _R = 4.84 [M+H] ⁺ : 543.20

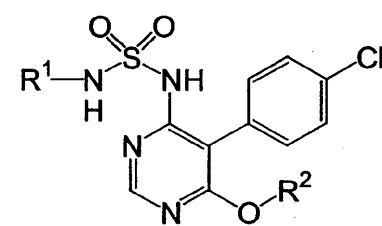

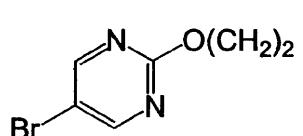
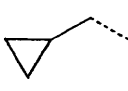
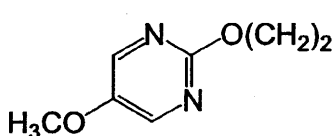

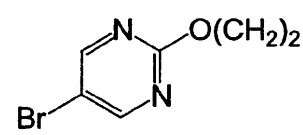

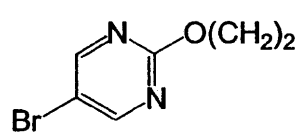

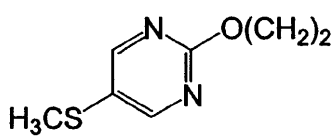
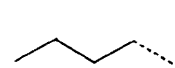
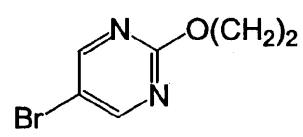
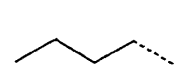
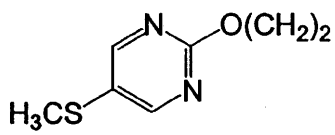
【表 2 6】

表20:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
106			t _R = 4.12 [M+H] ⁺ : 445.11
107			t _R = 5.03 [M+H] ⁺ : 601.28
108			t _R = 4.98 [M+H] ⁺ : 568.44
			
109			t _R = 4.92 [M+H] ⁺ : 670.30
110			t _R = 5.07 [M+H] ⁺ : 636.34
111			t _R = 4.76 [M+H] ⁺ : 620.07

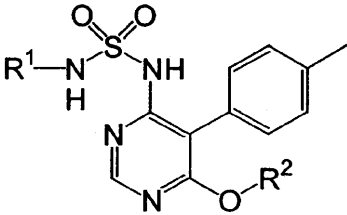
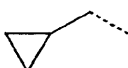
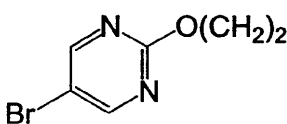
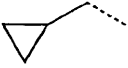
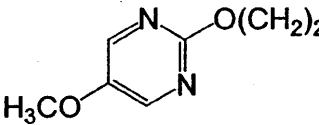

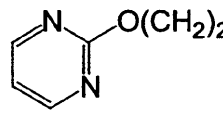
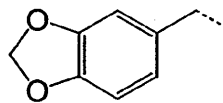
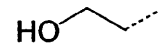
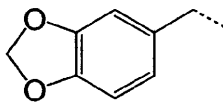
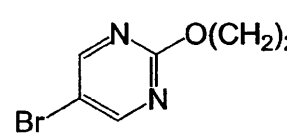
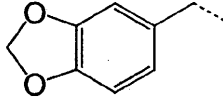
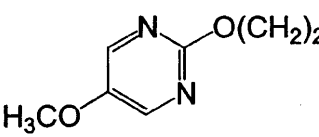
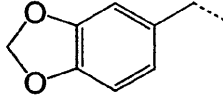
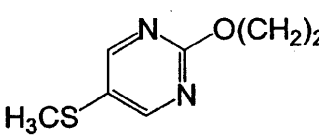
【表 27】

表21:

			
実施例No.	R¹	R²	LC-MS
112			t _R = 5.28 [M+H] ⁺ : 557.18
113			t _R = 4.86 [M+H] ⁺ : 507.28
114			t _R = 4.92 [M+H] ⁺ : 543.16
115			t _R = 4.87 [M+H] ⁺ : 531.13
116			t _R = 4.78 [M+H] ⁺ : 497.24
117			t _R = 5.32 [M+H] ⁺ : 559.19
118			t _R = 5.23 [M+H] ⁺ : 525.31

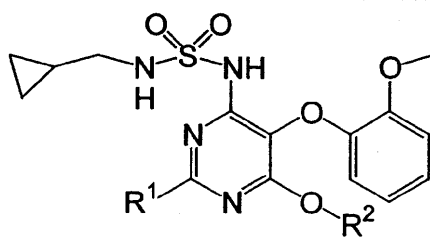
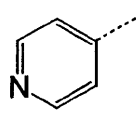
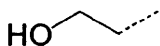
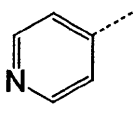
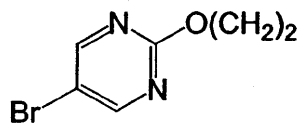
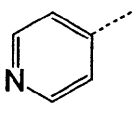
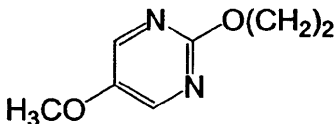
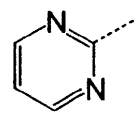
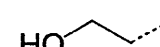
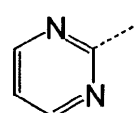
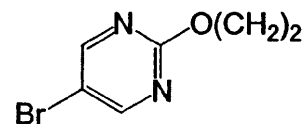
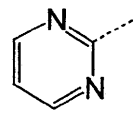
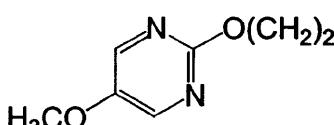
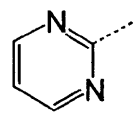
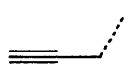
【表 2 8】

表22:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
119			t _R = 5.20 [M+H] ⁺ : 537.14
120			t _R = 4.77 [M+H] ⁺ : 487.25
121			t _R = 4.56 [M+H] ⁺ : 456.89
144			t _R = 4.27 [M+H] ⁺ : 459.15
145			t _R = 5.77 [M+H] ⁺ : 616.66
146			t _R = 6.01 [M+H] ⁺ : 567.36
147			t _R = 5.22 [M+H] ⁺ : 582.88

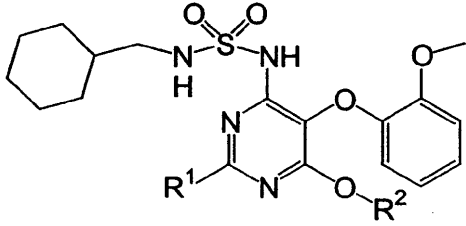
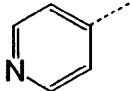
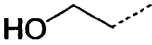
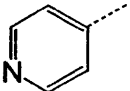
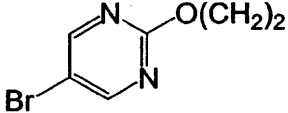
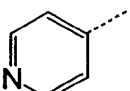
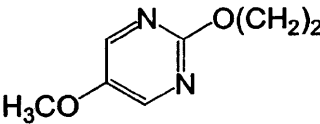
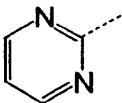
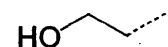
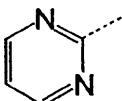
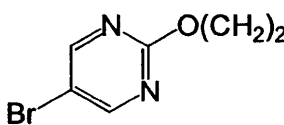
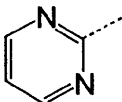
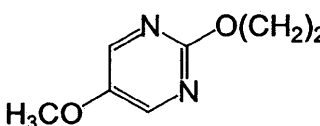
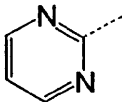
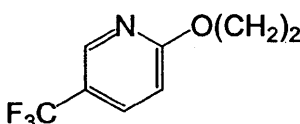
【表 2 9】

表23:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
122			t _R = 3.63 [M+H] ⁺ : 488.49
123			t _R = 4.66 [M+H] ⁺ : 646.30
124			t _R = 4.29 [M+H] ⁺ : 596.44
125			t _R = 3.96 [M+H] ⁺ : 489.56
126			t _R = 4.79 [M+H] ⁺ : 645.07
127			t _R = 4.47 [M+H] ⁺ : 597.31
128			t _R = 4.47 [M+H] ⁺ : 483.34

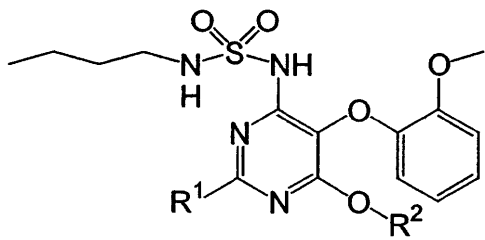
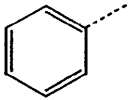
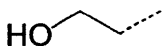
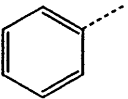
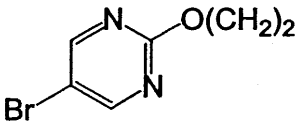
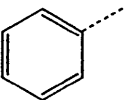
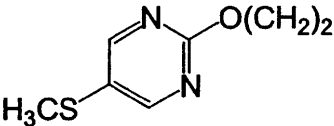
【表 30】

表24:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
129			t _R = 4.29 [M+H] ⁺ : 530.49
130			t _R = 5.35 [M+H] ⁺ : 688.27
131			t _R = 4.93 [M+H] ⁺ : 638.64
132			t _R = 4.70 [M+H] ⁺ : 531.54
133			t _R = 5.39 [M+H] ⁺ : 689.26
134			t _R = 5.06 [M+H] ⁺ : 639.36
135			t _R = 5.83 [M+H] ⁺ : 676.34

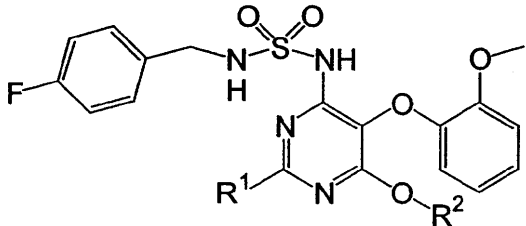
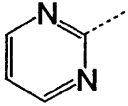
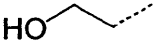
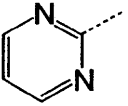

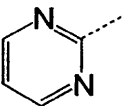
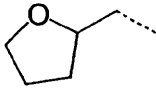
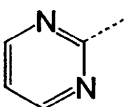
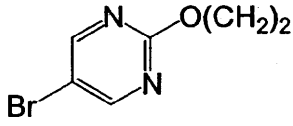
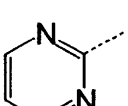
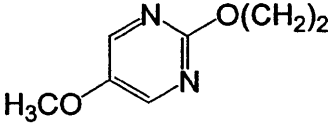
【表 3 1】

表25:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
136			t _R = 4.11 [M+H] ⁺ : 491.29
137			t _R = 4.88 [M+H] ⁺ : 649.18
138			t _R = 4.82 [M+H] ⁺ : 615.67

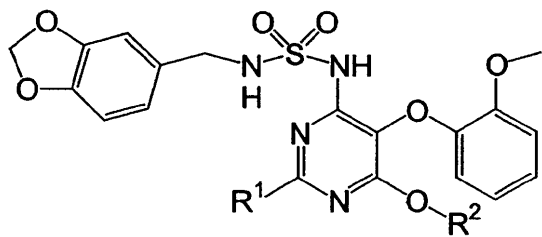
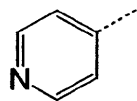
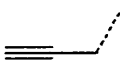
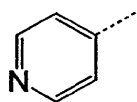
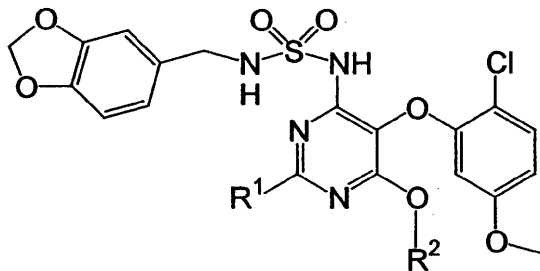
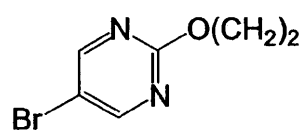
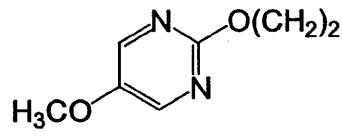
【表 3 2】

表26:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
139			t _R = 4.27 [M+H] ⁺ : 543.37
140			t _R = 4.55 [M+H] ⁺ : 513.31
141			t _R = 4.70 [M+H] ⁺ : 583.52
142			t _R = 4.92 [M+H] ⁺ : 701.37
143			t _R = 4.60 [M+H] ⁺ : 651.40

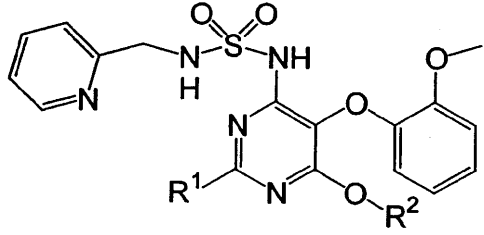
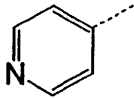
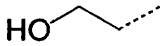
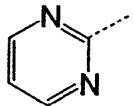
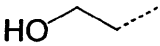
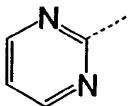
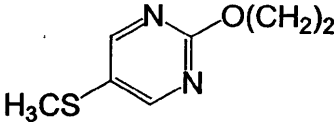
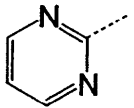
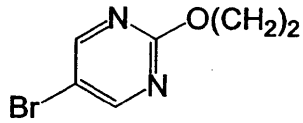
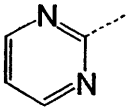
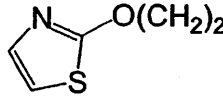
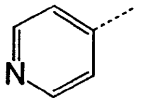
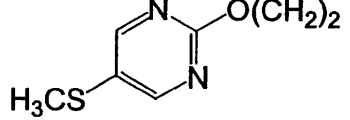
【表 3 3】

表27:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
148			t _R = 4.43 [M+H] ⁺ : 562.16
149		H ₃ C----	t _R = 4.27 [M+H] ⁺ : 538.18
			
150	H----	HO----	t _R = 4.37 [M-H] ⁺ : 522.83
151	H----		t _R = 5.21 [M+H] ⁺ : 682.98
152	H----		t _R = 4.86 [M-H] ⁺ : 631.19

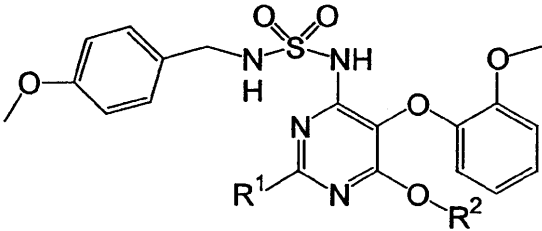
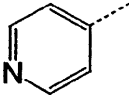
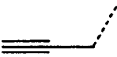
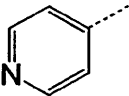
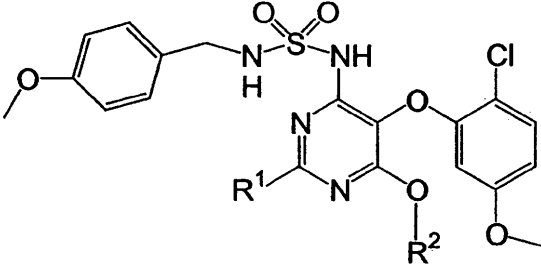
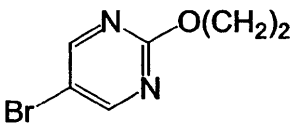
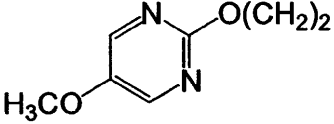
【表 3 4】

表28:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
153			t _R = 3.15 [M-H] ⁺ : 523.09
154			t _R = 3.20 [M+H] ⁺ : 526.44
155			t _R = 3.96 [M+H] ⁺ : 650.39
156			t _R = 4.00 [M+H] ⁺ : 684.29
157			t _R = 3.86 [M+H] ⁺ : 609.32
158			t _R = 4.14 [M+H] ⁺ : 649.30

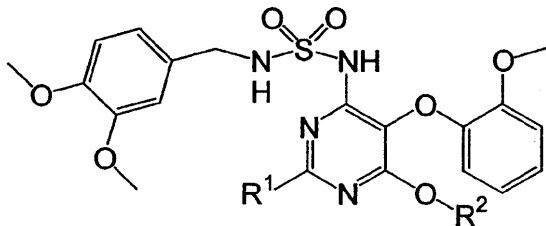
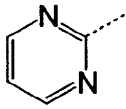
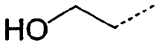
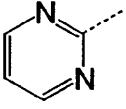
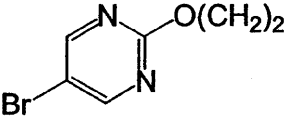
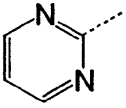
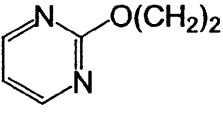
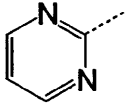
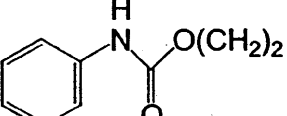
【表 3 5】

表29:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
160			t _R = 4.58 [M+H] ⁺ : 548.41
161		H ₃ C----	t _R = 4.32 [M+H] ⁺ : 524.19
			
162	H----	HO----	t _R = 4.41 [M+H] ⁺ : 511.11
163	H----		t _R = 5.26 [M+H] ⁺ : 668.91
164	H----		t _R = 4.98 [M+H] ⁺ : 619.17

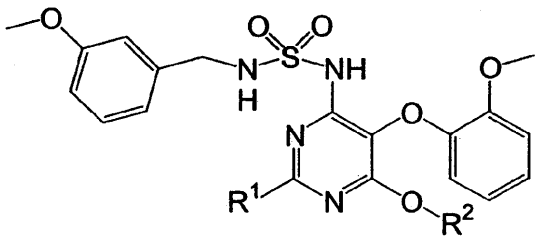
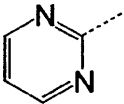
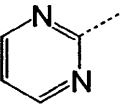
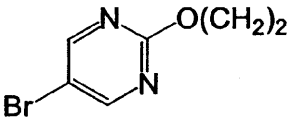
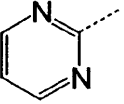
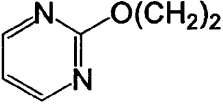
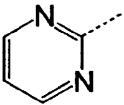
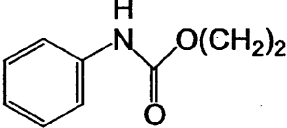
【表 3 6】

表30:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
165			t _R = 3.90 [M+H] ⁺ : 585.52
166			t _R = 4.69 [M+H] ⁺ : 743.19
167			t _R = 4.24 [M+H] ⁺ : 663.47
168			t _R = 4.78 [M+H] ⁺ : 704.54

【表 3 7】

表31:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
169		HO-CH ₂ -CH ₂ -	t _R = 4.16 [M+H] ⁺ : 555.69
170			t _R = 4.76 [M+H] ⁺ : 713.26
171			t _R = 4.45 [M+H] ⁺ : 633.64
172			t _R = 4.98 [M+H] ⁺ : 674.55

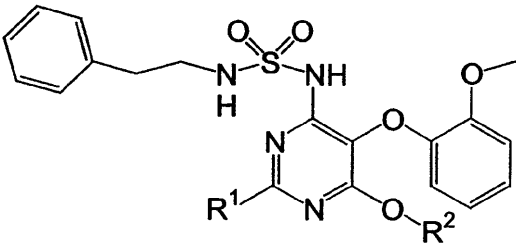
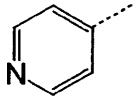
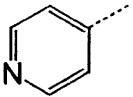
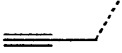
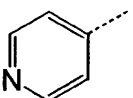

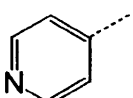

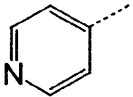
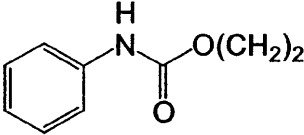
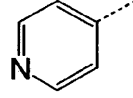
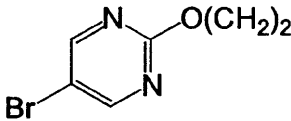
【表 3 8】

表32:

実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
173			t _R = 4.20 [M+H] ⁺ : 555.37
174			t _R = 4.99 [M+H] ⁺ : 713.35
175			t _R = 4.45 [M+H] ⁺ : 633.70
176			t _R = 4.99 [M+H] ⁺ : 674.95

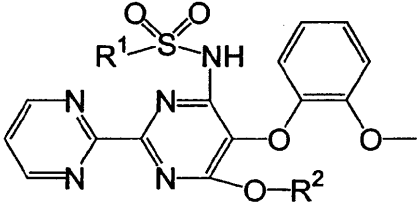
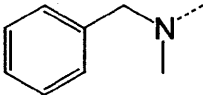
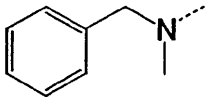
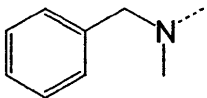
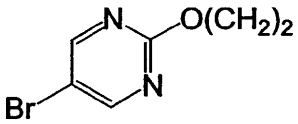
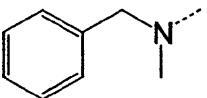
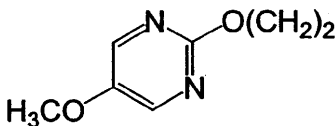
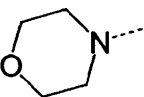
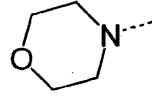
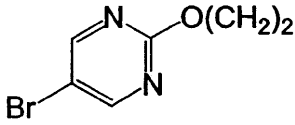
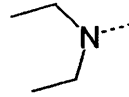
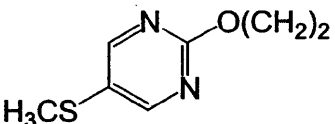
【表 3 9】

表33:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
177		H ₃ C	t _R = 4.54 [M+H] ⁺ : 508.22
178			t _R = 4.62 [M+H] ⁺ : 532.23
179			t _R = 3.90 [M+H] ⁺ : 538.33
180			t _R = 4.46 [M+H] ⁺ : 552.27
181			t _R = 4.78 [M+H] ⁺ : 657.46
182			t _R = 4.91 [M+H] ⁺ : 696.51

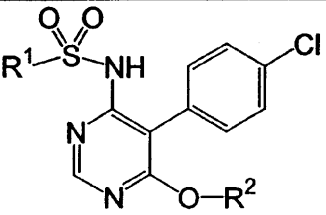
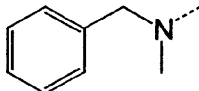
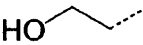
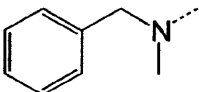
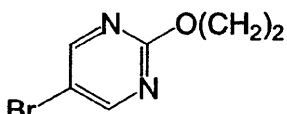
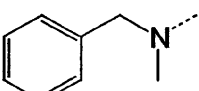
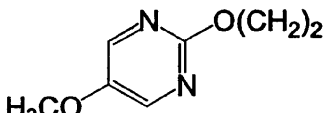
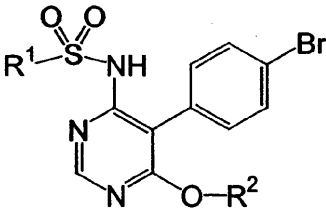
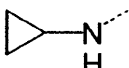
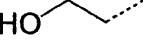
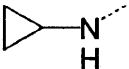
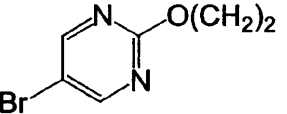
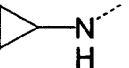
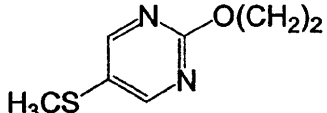
【表 4 0】

表34:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
185		H ₃ C-----	t _R = 4.84 [M-H] ⁺ : 507.15
186		HO-----	t _R = 4.51 [M+H] ⁺ : 539.47
187			t _R = 5.18 [M-H] ⁺ : 695.09
188			t _R = 4.86 [M+H] ⁺ : 647.43
189		HO-----	t _R = 3.56 [M+H] ⁺ : 505.35
190			t _R = 4.38 [M+H] ⁺ : 663.05
191			t _R = 4.77 [M+H] ⁺ : 615.32

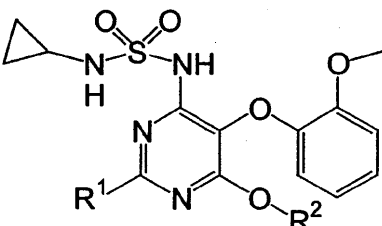
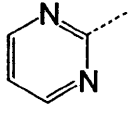
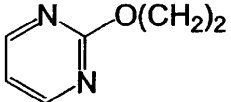
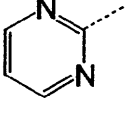
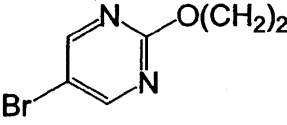
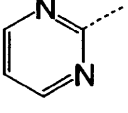
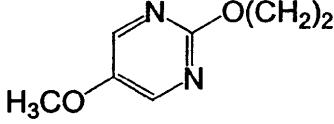
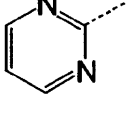
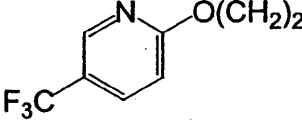
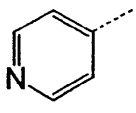
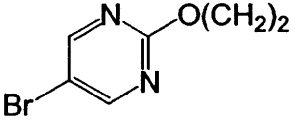
【表 4 1】

表35:

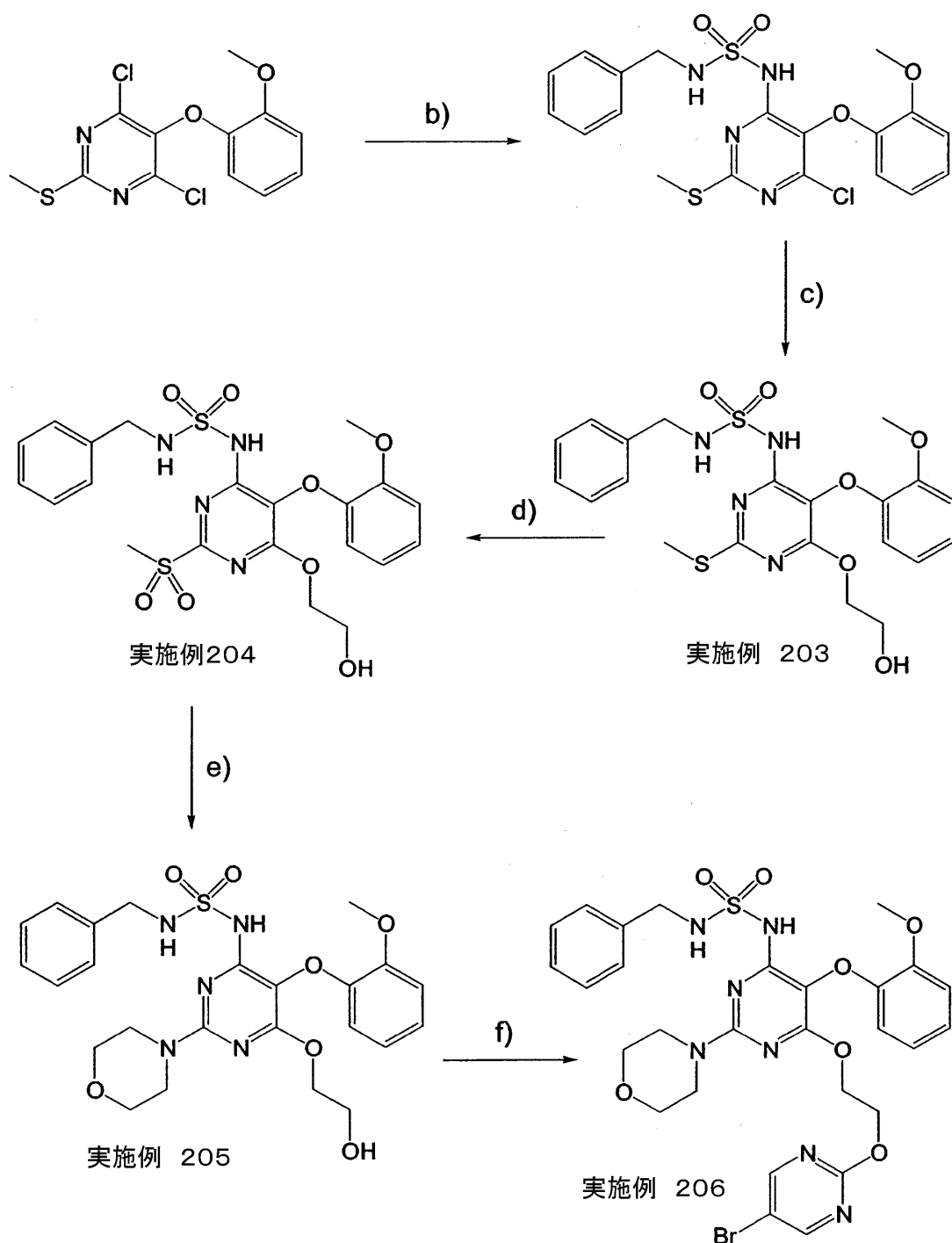
			
実施例No.	R¹	R²	LC-MS
192			t _R = 4.84 [M-H] ⁺ : 447.17
193			t _R = 5.66 [M+H] ⁺ : 607.22
194			t _R = 5.31 [M+H] ⁺ : 557.42
			
195			t _R = 3.92 [M+H] ⁺ : 431.09
196			t _R = 4.99 [M+H] ⁺ : 587.13
197			t _R = 4.90 [M+H] ⁺ : 555.18

【表 4 2】

表36:

			
実施例No.	R ¹	R ²	LC-MS
198			t _R = 4.11 [M+H] ⁺ : 551.34
199			t _R = 4.61 [M+H] ⁺ : 633.37
200			t _R = 4.35 [M+H] ⁺ : 583.40
201			t _R = 5.05 [M+H] ⁺ : 617.98
202			t _R = 4.51 [M+H] ⁺ : 632.16

実施例 203-206:



【0162】

a) [5]に記載の方法に従って、チオ尿素(6.4g)を2-(2-メトキシ-フェノキシ)-マロン酸ジメチルエステル(20.32g)に縮合させ、その後、2-メルカプト-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4,6-ジオールをヨウ化メチル(5.9ml)でもって反応させ、次にオキシ塩化りん/N,N-ジメチルアニリンで塩素化して、4,6-ジクロロ-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-2-メチルスルファニル-ピリミジンをつくった。収量:18.6g; LC-MS: t_R = 5.73; $[M+H]^+$ = 318.2。

【0163】

b) 4,6-ジクロロ-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-2-メチルスルファニル-ピリミジン(1.5g)をDMSO(30ml)に溶かし、それからベンジルスルファミン酸アミドのカリウム塩(2.12g、参考例22)を加えた。攪拌を18時間続けた。反応混合液

を水に注ぎ、固形クエン酸 (1 . 9 g) で酸性にし、0 に冷却し、沈殿物をろ過分離し、ヘキサン/E t O A c = 2 / 1 のシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーで精製して、ベンジルスルファミン酸[6 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル] - アミド (1 . 7 5 g) の白色粉末を与えた。L C - M S : $t_R = 5 . 2 7$; $[M + H]^+ = 4 6 7 . 0 4$ 。

【 0 1 6 4 】

c) ベンジルスルファミン酸[6 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル] - アミド (1 . 7 5 g) を、カリウム t e r t . - ブチレート (1 . 8 7 g) を含むエチレングリコール (3 0 m l) の溶液に添加し、1 0 0 で 4 0 時間撹拌した。反応混合液を水 (1 2 0 m l) に注ぎ、固形クエン酸 (1 . 9 g) で酸性にし、0 に冷却した。沈殿物をろ過分離し、水で洗浄し、H V で乾燥し、ベンジルスルファミン酸[6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル] - アミド (実施例 2 0 3) を与えた。L C - M S : $t_R = 4 . 7 0$; $[M + H]^+ = 4 9 3 . 0 9$ 。

【 0 1 6 5 】

d) ベンジルスルファミン酸[6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル] - アミド (1 . 4 9 g) を D C M (5 0 m l) に溶かし、0 に冷却し、その後、D C M (1 5 m l) に溶かした m - クロロ過安息香酸 (1 . 6 5 g ; 7 0 %) を徐々に添加した。撹拌を 0 で 3 0 分、さらに室温で 1 . 5 時間続けた。生成物が沈殿し始めるまで混合液を真空中で濃縮した。この生成物をろ過分離し、E t O A c / ヘキサン = 2 : 1 のシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、ベンジルスルファミン酸[6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 2 - メタンスルホニル - 5 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - アミド (実施例 2 0 4) (1 . 4 g) の白色粉末を与えた。L C - M S : $t_R = 4 . 1 2$; $[M + H]^+ = 5 2 5 . 0 9$ 。

【 0 1 6 6 】

e) ベンジルスルファミン酸[6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 2 - メタンスルフォニル - 5 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - アミド (8 5 m g) を T H F (2 m l) に溶解させてからモルホリン (2 m l) を添加した。反応混合液を 4 5 で 4 8 時間撹拌してから、水に注ぎ、固形クエン酸で酸性にしてから、E t O A c (2 x) でもって抽出した。E t O A c 層を一緒にし、1 0 % のクエン酸溶液と塩水とで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過し溶剤を蒸発させた。粗生成物をトルエン/E t O A c = 1 / 1 の薄層クロマトグラフィーで精製して、[6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - アミド (実施例 2 0 5) (6 0 m g) を与えた。L C - M S : $t_R = 4 . 6 9$; $[M + H]^+ = 5 3 2 . 1 5$ 。

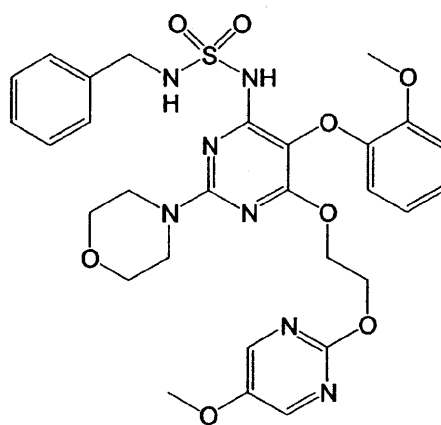
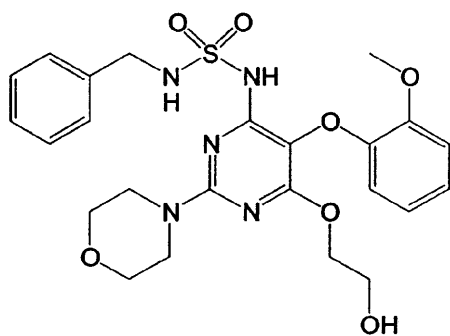
【 0 1 6 7 】

f) 実施例 5、1 2 および 1 4 に記載した方法に従い、ベンジルスルファミン酸[6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - アミド (実施例 2 0 5) (5 0 m g) からベンジルスルファミン酸[6 - [2 - (5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - 5 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - アミド (実施例 2 0 6) (4 0 m g) { L C - M S : $t_R = 5 . 6 3$; $[M + H]^+ = 6 9 0 . 5 0$ } をつくった。

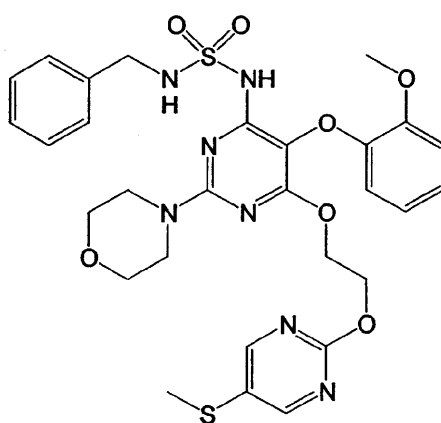
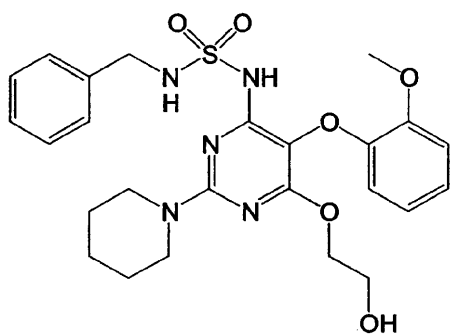
【 0 1 6 8 】

実施例 2 0 3 - 2 0 6 の製造で記載した方法に従い、次の化合物をつくることができる。

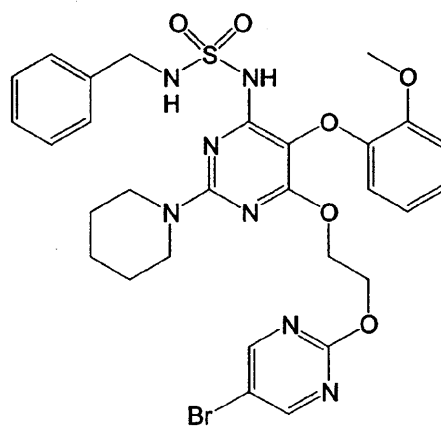
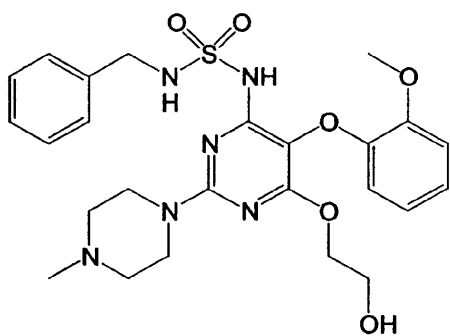
【 化 7 2 】



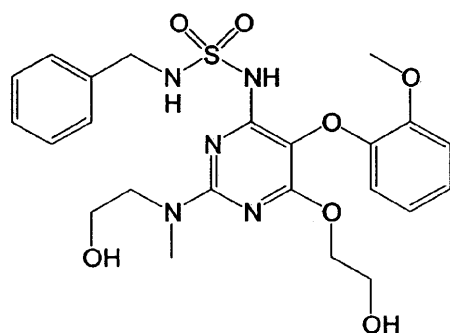
10



20



30



【 0 1 6 9 】

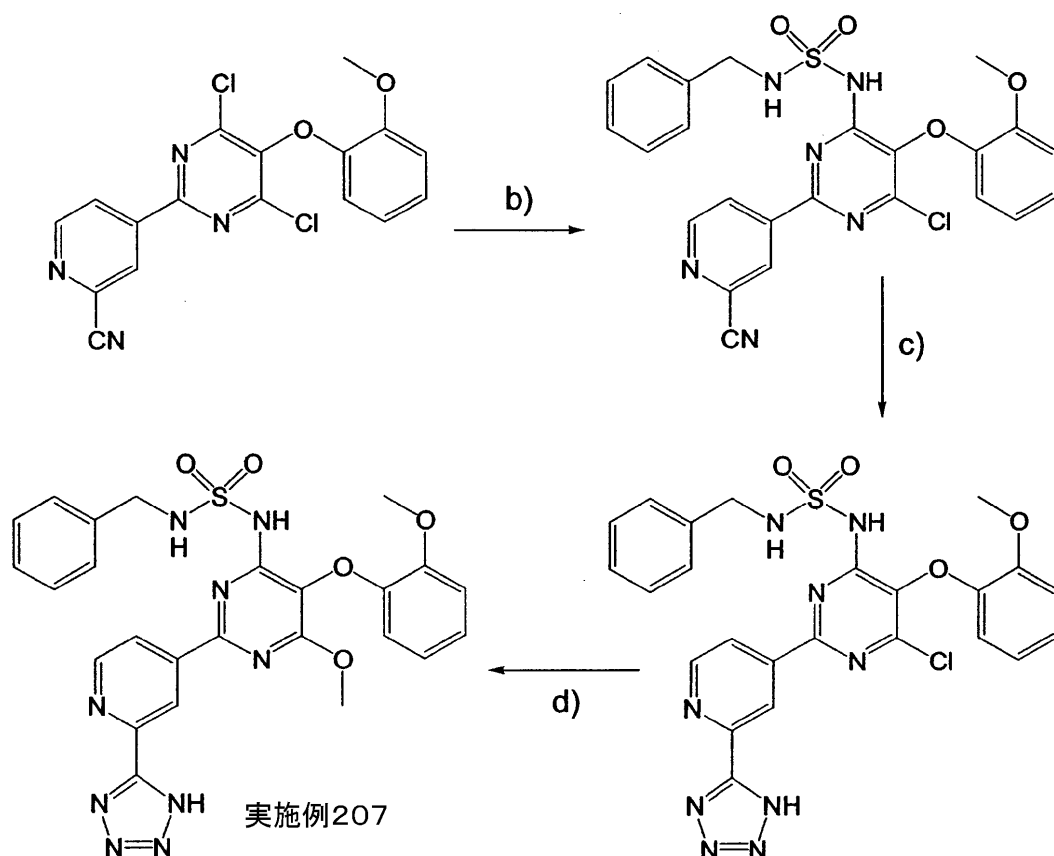
上記方法による化合物の製造は図式的に記載した分子に限定されない。さらなる変更が、特に分子のスルファミド部分については、同一の経路で達成することができる。

40

【 0 1 7 0 】

実施例 207 :

【 化 7 3 】



【0171】

a) WO 96/19459 および WO 00/42035 に記載されているようにして 4-[4,6-ジクロロ-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-カルボニトリルをつくった。

【0172】

b) 4-[4,6-ジクロロ-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-カルボニトリルを DMSO (20 ml) に溶解させ、N-エチルジイソプロピルアミン (1.7 ml) とベンジルスルファミン酸アミドカリウム塩 (3.52 g) を加えた。混合液を室温で 18 時間攪拌し、氷/水に注ぎ、固体クエン酸で酸性にしてから、沈殿物をろ過分離し、EtOAc から再結晶化し、ベンジルスルファミン酸[6-クロロ-2-(2-シアノ-ピリジン-4-イル)-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド (4.17 g) を与えた。LC-MS: $t_R = 5.55$; $[M+H]^+ = 523.29$ 。

【0173】

c) ベンジルスルファミン酸[6-クロロ-2-(2-シアノ-ピリジン-4-イル)-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド (4.17 g) を DMF (55 ml) に溶かした。アジ化ナトリウム (5.2 g) と塩化アンモニウム (4.28 g) を加え、この混合液を 80 °C で 20 時間攪拌した。ついで、この混合液を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。層を分離し、水層を酢酸で pH ~ 5 の酸性にして EtOAc で抽出した。2 回の抽出により有機層を一緒にし、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過、蒸発を行った。粗生成物を EtOAc/MeOH/アンモニア=5/1/0.5 を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーにより精製し、ベンジルスルファミン酸[6-クロロ-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミド (1.67 g) を与えた。LC-MS: $t_R = 5.02$; $[M+H]^+ = 566.36$ 。

【0174】

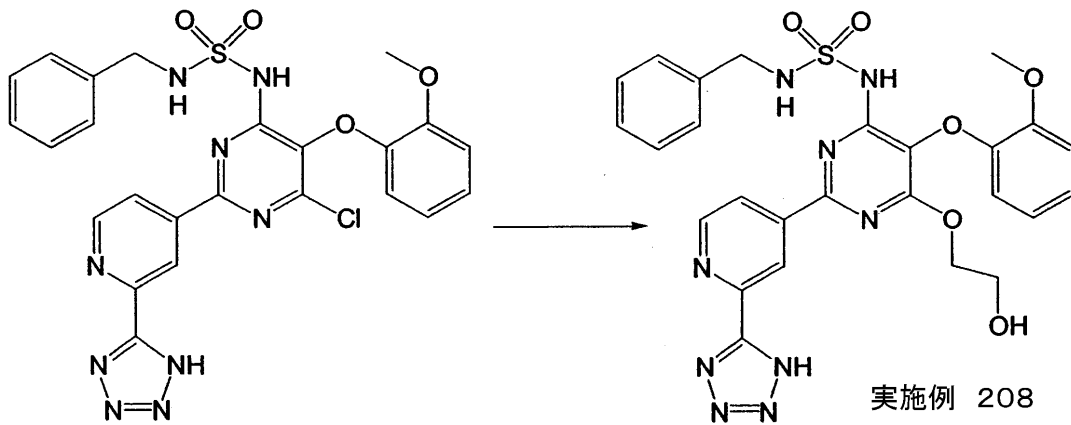
d) 実施例 1、8 および 9 に従って、ベンジルスルファミン酸[6-クロロ-5-(2-メトキシ

シ-フェノキシ)-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミド(150mg)を、ベンジルスルファミン酸[6-メトキシ-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミド(50mg)(実施例207)に変換した。LC-MS: $t_R=4.84$; $[M+H]^+=562.29$ 。

【0175】

実施例208:

【化74】



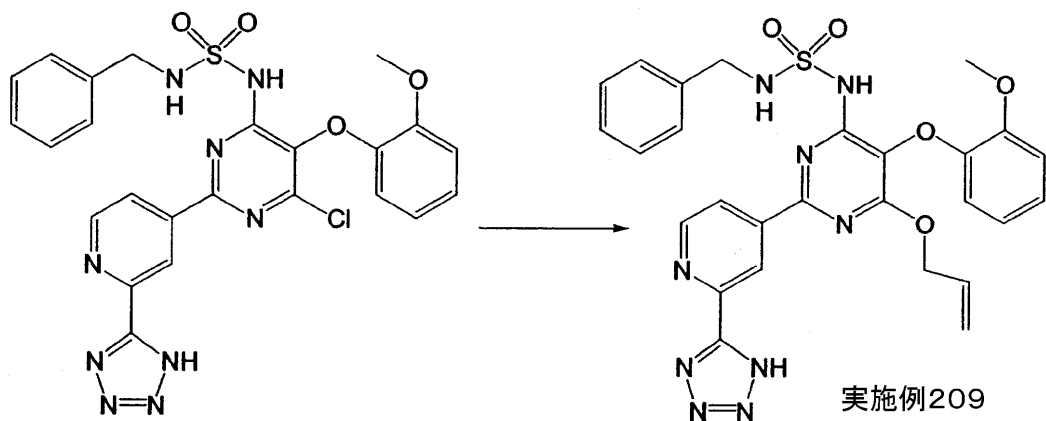
【0176】

実施例207dに記載した方法に従って、ベンジルスルファミン酸[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミド(1.5g)をつくった。LC-MS: $t_R=4.28$; $[M+H]^+=592.63$ 。

【0177】

実施例209:

【化75】



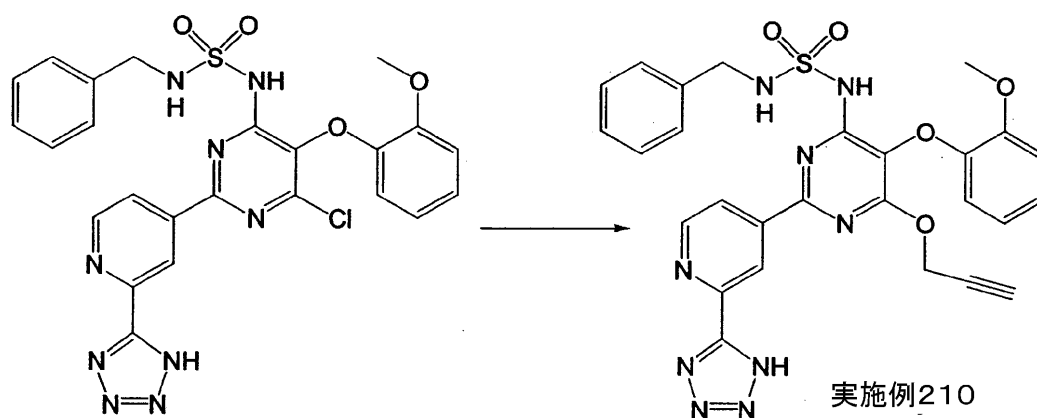
【0178】

実施例207dに記載した方法に従って、ベンジルスルファミン酸[6-アリルオキシ-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミド(94mg)を製造した。LC-MS: $t_R=4.96$; $[M+H]^+=588.70$ 。

【 0 1 7 9 】

実施例 2 1 0 :

【 化 7 6 】



10

【 0 1 8 0 】

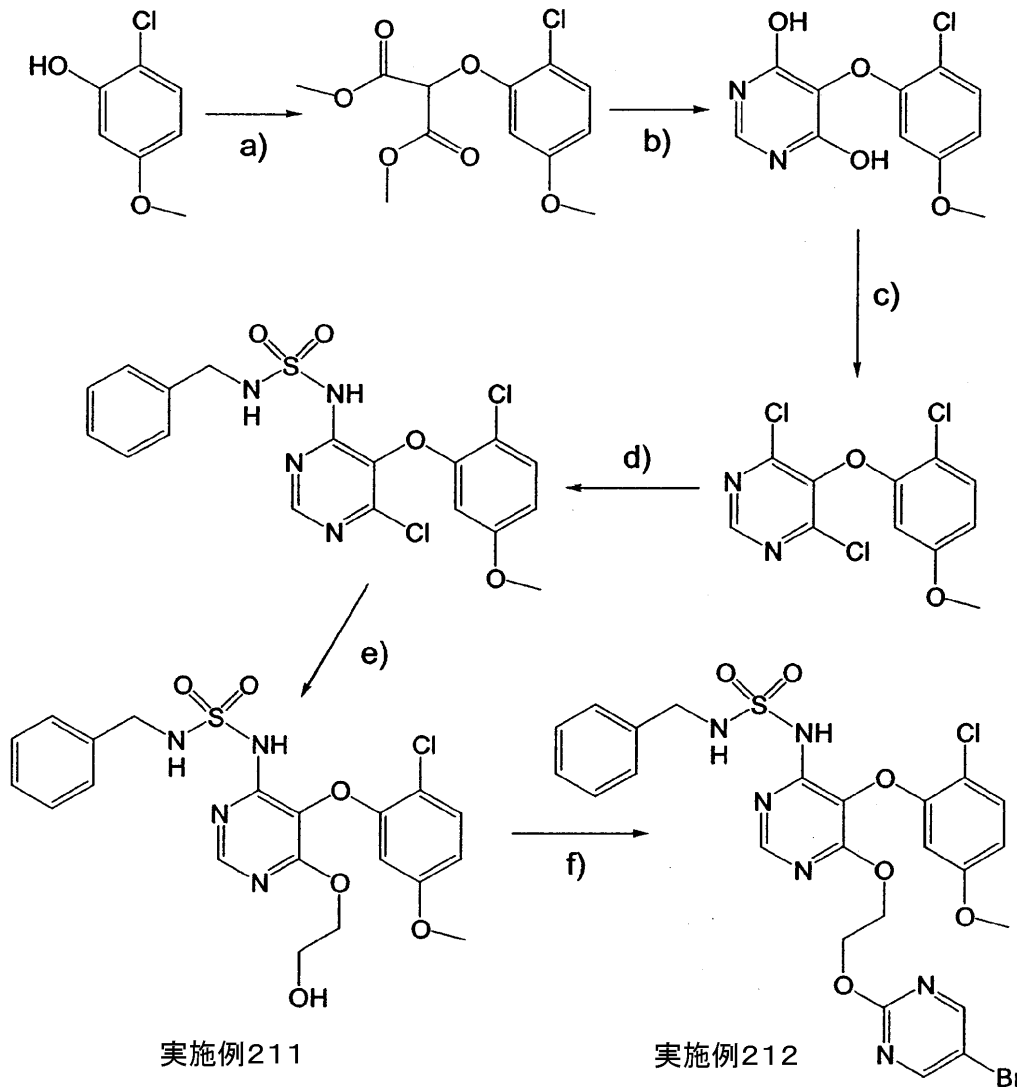
実施例 2 0 7 d に記載した方法に従って、ベンジルスルファミン酸[5-(2-メトキシ-フェノキシ)-6-プロピ-2-ニルオキシ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-ピリミジン-4-イル]-アミド(100mg)を製造した。LC-MS: $t_R = 4.77$; $[M + H]^+ = 486.51$ 。

20

【 0 1 8 1 】

実施例 2 1 1 - 2 1 2 :

【 化 7 7 】



【0182】

文献[M. Julia, J. de Rosnay; Chimie Therapeutique, 1969, 4, p 334-343.]に記載された方法に従って、2-クロロ-5-メトキシ-フェノールを製造した。

a) 参考例1 bに記載されている方法に従い、アセトンとカルボン酸カリウム中で2-クロロ-5-メトキシ-フェノールをクロロマロン酸ジメチルと反応させて2-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-マロン酸ジメチルエステルを与えた。

【0183】

b) 参考例1 cに記載した方法に従い、2-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-マロン酸ジメチルエステルとホルムアミジン塩酸塩から、5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4,6-ジオールをつくった。

【0184】

c) 参考例3 bに記載された方法に従い、5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4,6-ジオールから4,6-ジクロロ-5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジンを製造した。LC-MS: $t_R = 5.18$; $[M+H]^+ = 306.40$; 1H -NMR(CDC1₃): 8.7 ppm (s, 1H); 7.4 ppm (d, 1H); 6.6 ppm (d, 1H); 6.02 ppm (s, 1H); 3.86 ppm (s, 3H)。

【0185】

d) 参考例15に記載した方法に従い、4,6-ジクロロ-5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン(1g)とベンジルスルファミン酸アミドカリウム塩(1.21g

10

20

30

40

50

）とから、ベンジルスルファミン酸[6-クロロ-5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド(0.7g)をつくった。LC-MS: $t_R=5.13$; $[M+H]^+=456.91$ 。

【0186】

e) 実施例3、10または13に記載した方法に従い、ベンジルスルファミン酸[6-クロロ-5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド(0.697g)から、ベンジルスルファミン酸[5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド(0.6g)(実施例211)をつくった。LC-MS: $t_R=4.50$; $[M+H]^+=481.12$ 。

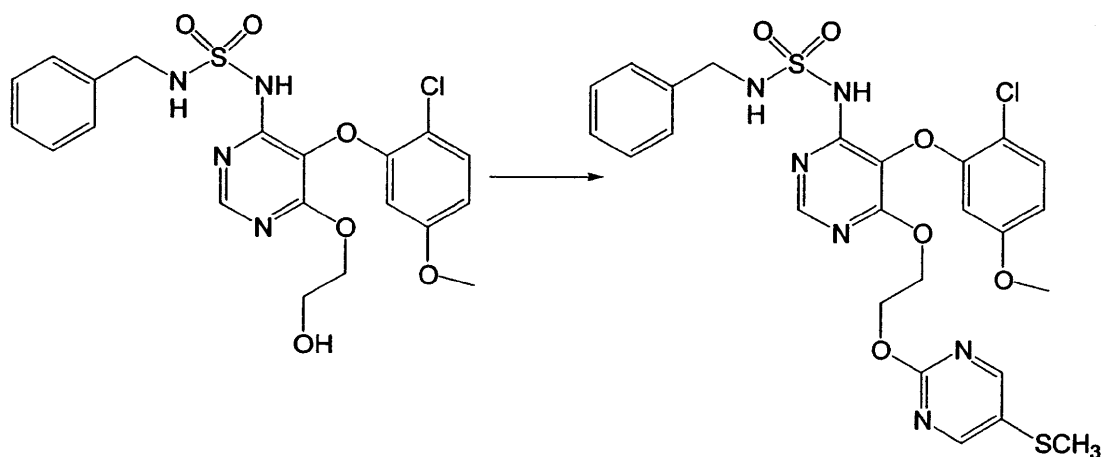
【0187】

f) 実施例14に記載された方法に従い、ベンジルスルファミン酸[5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド(120mg)(実施例211)と5-ブromo-2-クロロピリミジン(100mg)から、ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-ブromo-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド(77mg)(実施例212)を製造した。LC-MS: $t_R=5.29$; $[M+H]^+=639.04$ 。

【0188】

実施例213:

【化78】



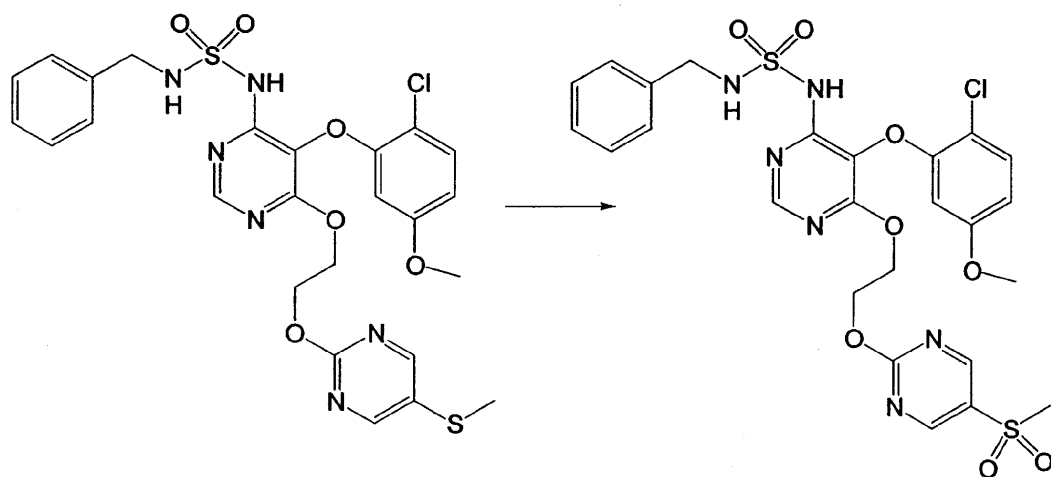
【0189】

実施例14に記載された方法に従い、ベンジルスルファミン酸[5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド(240mg)(実施例211)と5-メチルスルファニル-2-クロロピリミジン(180mg)から、ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド(138mg)(実施例213)を製造した。LC-MS: $t_R=5.22$; $[M+H]^+=606.75$ 。

【0190】

実施例214:

【化79】



10

【0191】

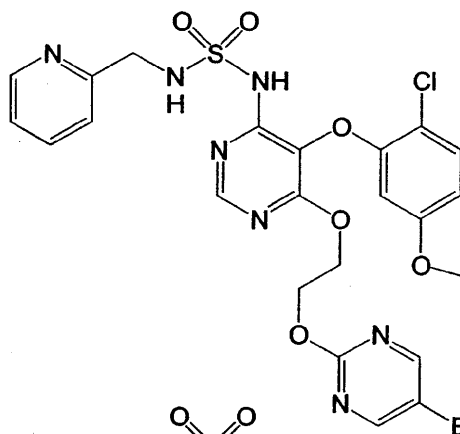
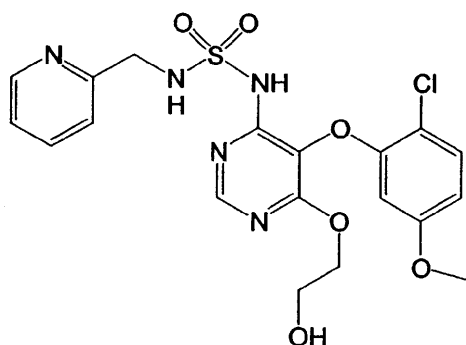
文献記載した一般的手順に従い、ベンジルスルファミン酸[6-[2-(5-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド(80mg)(実施例213)を過酢酸でもって酸化させ、ベンジルスルファミン酸[5-(2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシ)-6-[2-(5-メタンスルホニル-ピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル]-アミド(47mg)(実施例214)を製造した。LC-MS: $t_R = 4.72$; $[M-H]^+ = 635.05$ 。

20

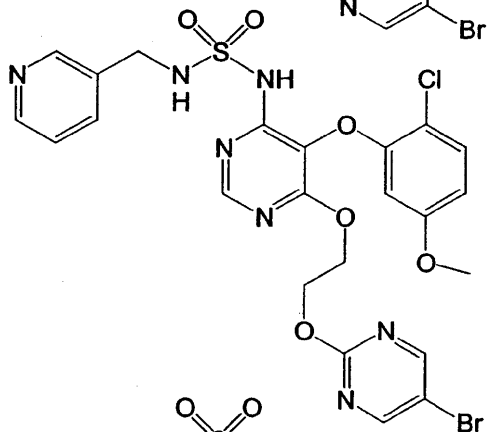
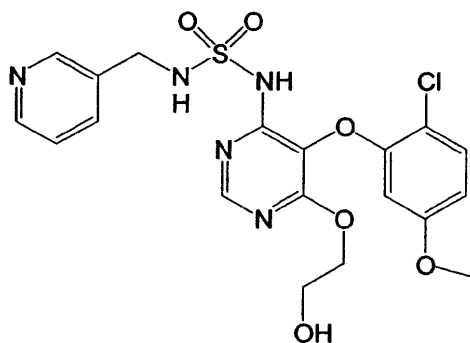
【0192】

実施例211-214の製造例に記載された方法に従い、次の化合物を製造することができる:

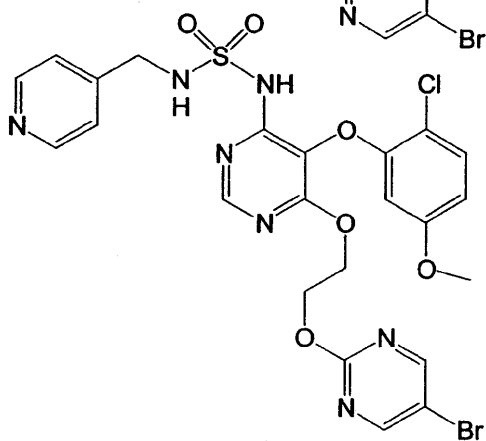
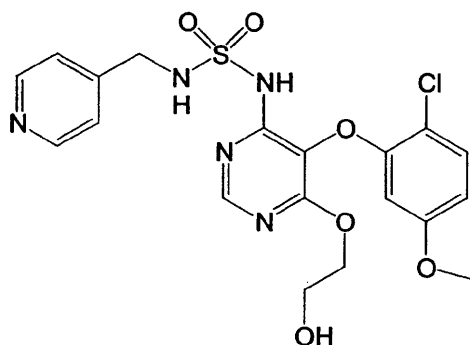
【化80】



10



20



30

【 0 1 9 3 】

上記方法による化合物の製造は図式的に記載した分子に限定されない。さらなる変更が、特に分子の中心となるピリミジン環のスルファミド部分と6位の側鎖については、同一の経路で達成することができる。

【 0 1 9 4 】

実施例 2 1 5 :

上記実施例、およびスキーム 1 乃至 4、ならびに文献に記載された方法を用いて表 a に記載された化合物をつくることができる：

40

【 表 4 3 】

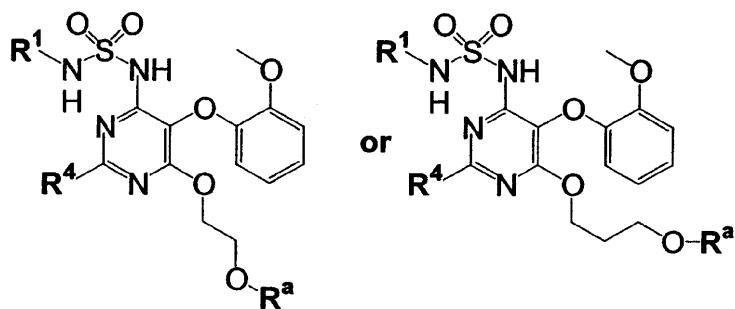
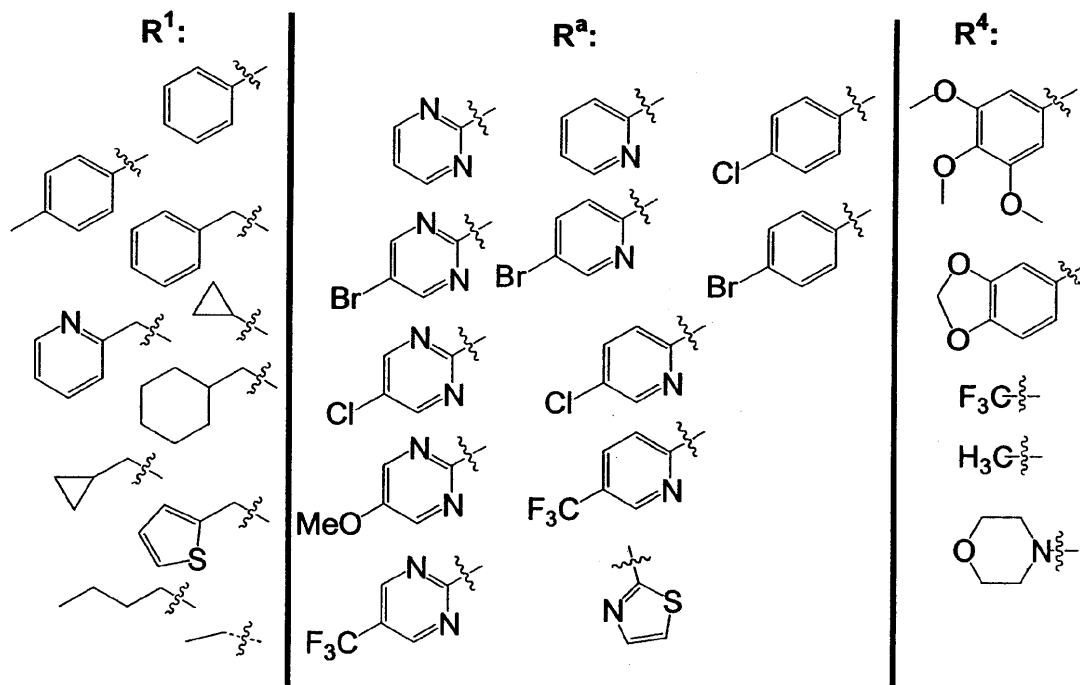


表 a:

10



20

コアユニットの各原子に対する置換基の結合を示す

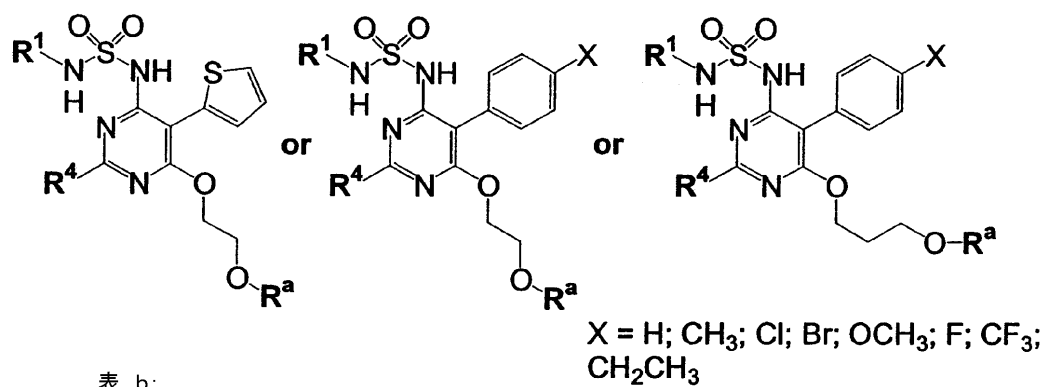
30

【 0 1 9 5 】

実施例 2 1 6 :

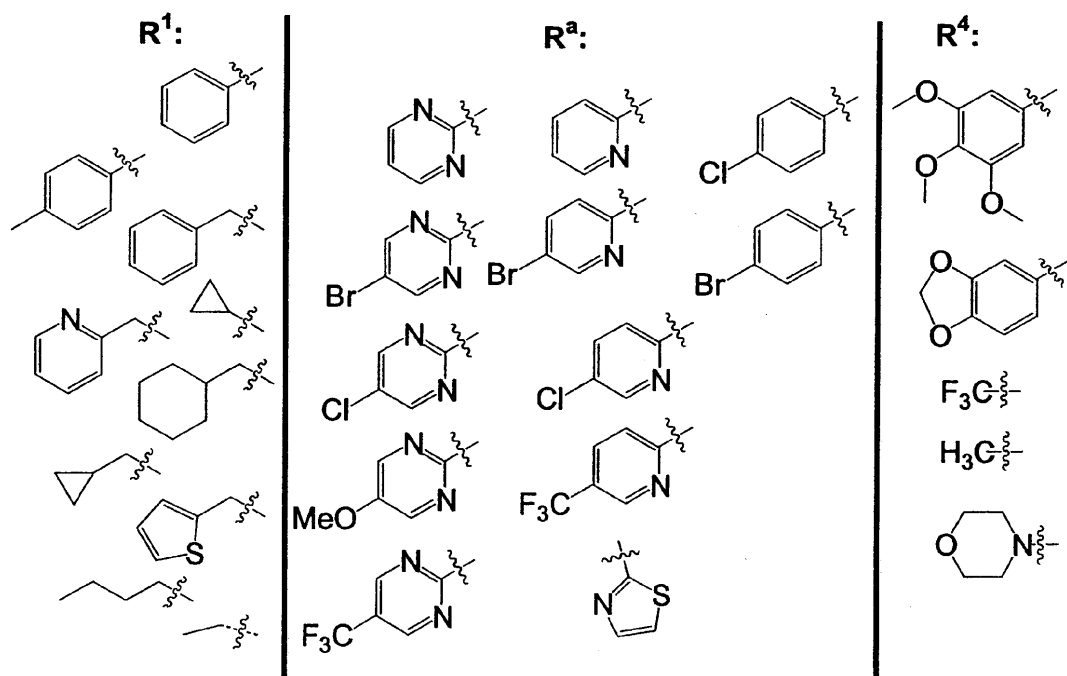
上記実施例、およびスキーム 1 乃至 4、ならびに文献に記載された方法を用いて表 b に記載された化合物をつくることができる :

【 表 4 4 】



10

表 b:



20

30

コアユニットの各原子に対する置換基の結合を示す

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 0 7 D	239/52	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D	239/52	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	403/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	403/14	(2006.01)	C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	409/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	
			C 0 7 D	409/14	

- (72)発明者 マーチン ポリィ
スイス連邦共和国 C H - 4 1 2 3 アルシュヴィル, バーゼルマツトウェグ 1 4 1
- (72)発明者 クリストフ ボス
スイス連邦共和国 C H - 4 1 2 3 アルシュヴィル, ミューズマツトウェグ 9 8
- (72)発明者 ウオルター フィシュリ
スイス連邦共和国 C H - 4 1 2 3 アルシュヴィル, オバートウェグ 6 4
- (72)発明者 マーチン クローゼル
フランス共和国 F - 6 8 3 0 0 サン・ルイ、ル オバーリン、1 1
- (72)発明者 トーマス ウィラー
スイス連邦共和国 C H - 4 1 0 2 ビンニンゲン、ホールツライストラッセ 5 8

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特開平 0 8 - 2 0 8 6 2 5 (J P , A)
特開平 0 8 - 3 1 1 0 4 3 (J P , A)
特表平 1 0 - 5 0 9 1 8 2 (J P , A)

国際公開第00/042035(WO,A1)
国際公開第01/046156(WO,A1)
国際公開第01/081338(WO,A1)
国際公開第01/081335(WO,A1)
国際公開第01/017976(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 239/00-239/96

A61K 31/33-33/44

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)